

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2003-510556

(P2003-510556A)

(43) 公表日 平成15年3月18日 (2003.3.18)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
G 0 1 N 21/27		G 0 1 N 21/27	Z 2 G 0 5 9
A 6 1 B 5/145		21/35	Z 4 C 0 3 8
G 0 1 N 21/35		A 6 1 B 5/14	3 1 0

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 81 頁)

(21) 出願番号 特願2000-583421 (P2000-583421)
 (86) (22) 出願日 平成11年11月10日 (1999.11.10)
 (85) 翻訳文提出日 平成13年5月22日 (2001.5.22)
 (86) 国際出願番号 PCT/US 99/26687
 (87) 国際公開番号 WO 00/030530
 (87) 国際公開日 平成12年6月2日 (2000.6.2)
 (31) 優先権主張番号 09/198, 094
 (32) 優先日 平成10年11月23日 (1998.11.23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (81) 指定国 EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), CA, J P

(71) 出願人 アボット・ラボラトリーズ
 ABBOTT LABORATORIES
 アメリカ合衆国、イリノイ・60064-6050、
 アボット・パーク、アボット・パーク・ロ
 ード・100、チャド・0377/エイ・ビー・
 6・デュー2
 (72) 発明者 ハリル、オーマー・エス
 アメリカ合衆国、イリノイ・60048、リバ
 テイビル、ポートワイン・コート・1506
 (74) 代理人 弁理士 川口 義雄 (外1名)

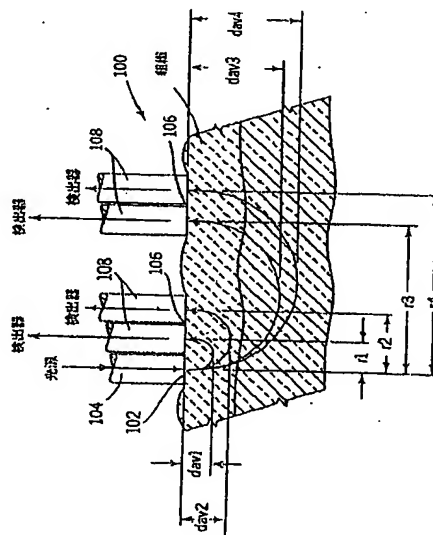
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 複数の層を備える試料の光学パラメータを決定可能な非侵襲的センサ

(57) 【要約】

試料、特に、複数の層を備える組織の試料の少なくとも1つの光学パラメータを非侵襲的に測定する装置および方法。少なくとも1つの光学パラメータは、組織の試料の着目する分析対象物質の存在または濃度を決定するために使用されてよい。本発明の装置および方法は、

(1) 組織の試料のより浅い層から実質的に反射、散乱、吸収または放出された光を測定し、(2) 組織の試料のより深い層から実質的に反射、散乱、吸収、または放出された光を測定し、(3) これらの層のそれぞれの少なくとも1つの光学パラメータを決定し、(4) より深い層の少なくとも1つの光学パラメータに及ぼすより浅い層の影響を考慮する。サンプリング深度を特定することにより、組織の試料の特定の層、例えば、真皮の光学特性を決定でき、これらの決定において他の層、例えば、角質層および表皮からの干渉が低減される。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 複数の層を備え、前記層のそれぞれが異なる特性をもつ試料の少なくとも1つの光学パラメータを決定する方法であって、

a) 前記試料の表面上の光導入部位で前記試料に光ビームを導入するステップと、

b) 少なくとも第1の光収集部位が前記試料の第1の層から主に再放出された光を収集し、少なくとも第2の光収集部位が前記試料の第2の層から主に再放出された光を収集し、前記第1の光収集部位が前記光導入部位から第1の距離にあり、前記第2の光収集部位が前記光導入部位から第2の距離にあり、前記第1の距離が前記第2の距離より短いものである、前記試料の前記表面上の複数の光収集部位で前記試料から再放出された光の強度を決定するステップと、

c) 前記試料の前記第1の層の少なくとも1つの光学パラメータを決定するステップと、

d) 前記試料の前記第2の層の少なくとも1つの光学パラメータを決定するステップとを含み、前記試料の前記表面から測定した場合の前記第1の層の平均深度が、前記試料の前記表面から測定した場合の前記第2の層の平均深度よりも浅い、試料の少なくとも1つの光学パラメータを決定する方法。

【請求項2】 光ファイバにより前記光導入部位に光が送られる、請求項1に記載の方法。

【請求項3】 前記試料の前記第2の層の前記少なくとも1つの光学パラメータの測定に及ぼす、前記試料の前記第1の層との前記光の相互作用の影響が決定される、請求項1に記載の方法。

【請求項4】 前記試料の前記第1の層の前記少なくとも1つの光学パラメータと、前記試料の前記第2の層の前記少なくとも1つの光学パラメータとが決定された後に、前記試料の分析対象物質の濃度が決定される、請求項3に記載の方法。

【請求項5】 前記光が、少なくとも2つの波長をもつ、請求項1に記載の方法。

【請求項6】 前記光が、約400nm～約2500nmの範囲の波長をも

つ、請求項1に記載の方法。

【請求項7】 異なる特性をもつ複数の層を備えた試料の少なくとも1つの光学パラメータを測定する方法であって、

- a) 光導入部位で前記試料に光ビームを導入するステップと、
- b) 少なくとも2つの集光要素をそれぞれが備え、前記光導入部位から異なる距離にそれぞれが位置する複数の光収集部位で、前記試料から再放出された光を収集するステップと、
- c) 前記光導入部位から第1の距離に位置する光収集部位の第1の集光要素での再放出された前記光の強度と、前記光導入部位から前記第1の距離に位置する前記光収集部位の少なくとも第2の集光要素での再放出された前記光の強度とを決定するステップと、
- d) 前記光導入部位から前記第1の距離に位置する前記光収集部位の前記第1の集光要素での再放出された前記光の強度と、前記光導入部位から前記第1の距離に位置する前記光収集部位の少なくとも第2の集光要素での再放出された前記光の強度との数学的関係により、前記試料の所与の深度での前記試料の吸収係数および散乱係数を決定するステップと、
- e) 前記光導入部位から前記第1の距離より長い第2の距離に位置する光収集部位の第1の集光要素での再放出された前記光の強度と、前記光導入部位から前記第2の距離に位置する前記光収集部位の少なくとも第2の集光要素での再放出された前記光の強度とを決定するステップと、
- f) 前記光導入部位から前記第2の距離に位置する前記光収集部位の前記第1の集光要素での再放出された前記光の強度と、前記光導入部位から前記第2の距離に位置する前記光収集部位の少なくとも第2の集光要素での再放出された前記光の強度との間の数学的関係により、ステップd)の深度よりも深い前記試料の深度での試料の吸収係数と散乱係数を決定するステップとを含む、試料の少なくとも1つの光学パラメータを測定する方法。

【請求項8】 前記集光要素が、光ファイバを備える、請求項7に記載の方法。

【請求項9】 任意の光収集部位にある前記集光要素が、試料における光子

の平均的な輸送平均自由行程と等しいか、またはそれよりも短い距離だけ分離される、請求項7に記載の方法。

【請求項10】 任意の光収集部位にある前記集光要素が、1mmよりも短い距離だけ分離される、請求項9に記載の方法。

【請求項11】 前記試料の前記規定された領域と任意の集光要素との距離が、6mm以下である、請求項7に記載の方法。

【請求項12】 異なる特性をもつ複数の層を備える試料の少なくとも1つの光学パラメータを測定する装置であって、

- a) 光源と、
- b) 前記試料の表面上の光導入部位で前記試料に前記光源から光を導入する手段と、
- c) 前記試料の前記表面上の複数の光収集部位で前記試料から再放出された光を収集する複数の集光要素と、
- d) 前記光収集部位で収集された光の強度を決定する少なくとも1つの検出器と、
- e) 前記試料の前記少なくとも1つの光学パラメータを計算する手段とを具備する、試料の少なくとも1つの光学パラメータを測定する装置。

【請求項13】 前記光源が、少なくとも2つの波長のものである、請求項12に記載の装置。

【請求項14】 前記光源の前記波長が、約400nm～約2500nmの範囲のものである、請求項12に記載の装置。

【請求項15】 前記光源の前記波長が、約500nm～約1500nmの範囲のものである、請求項14に記載の装置。

【請求項16】 光ファイバにより前記光導入部位に光が向けられる、請求項12に記載の装置。

【請求項17】 異なる特性をもつ層を備えた試料の少なくとも1つの光学パラメータを測定する装置であって、

- a) 前記試料の表面上の規定領域に光を導入する少なくとも1つの光源と、
- b) 少なくとも2つの集光要素をそれぞれが備え、前記試料の前記表面上の前

記規定領域から異なる距離にそれぞれが位置する少なくとも2つの集光要素の群と、

- c) 前記集光要素により収集された光を測定する少なくとも1つの検出器と、
- d) 前記試料の前記少なくとも1つの光学パラメータを決定するための信号プロセッサとを具備する、試料の少なくとも1つの光学パラメータを測定する装置。

【請求項18】 前記集光要素が、光ファイバを備える、請求項17に記載の装置。

【請求項19】 前記集光要素が、非反射ハウジングに設けられる、請求項17に記載の装置。

【請求項20】 前記光ファイバが、六角形の稠密な構造に配設される、請求項18に記載の装置。

【請求項21】 前記稠密な光ファイバのいくつかが、前記少なくとも1つの検出器に再放出された光を向け、前記稠密な光ファイバの他のものが、光トラップに再放出された光を向ける、請求項20に記載の装置。

【請求項22】 前記試料の前記規定領域から集光要素の前記群までの距離と前記光源の波長が、前記試料における光の透過深度を、温度が制御される深度に制限するように選択される、請求項17に記載の装置。

【請求項23】 前記試料の前記規定領域と任意の集光要素との間の距離が、6 mm以下である、請求項17に記載の装置。

【請求項24】 複数の層を備え、前記層のそれぞれが異なる特性をもつ試料の少なくとも1つの光学パラメータを決定する方法であって、

- a) 第1の光導入部位が、前記試料の前記表面上の光収集部位から第1の距離にあり、第2の光導入部位が、前記試料の前記表面上の前記光収集部位から第2の距離にあり、前記第1の距離が前記第2の距離より短いものである、前記試料の表面上の複数の光導入部位で前記試料に複数の光ビームを導入するステップと

- b) 前記試料の第1の層から主に再放出された光を収集し、前記試料にある第2の層から主に再放出された光を収集する前記光収集部位で、前記試料から再放

出された光の強度を決定するステップであって、前記第1の層から再放出された前記光が、前記第1の光導入部位で導入され、前記第2の層から再放出された前記光が、前記第2の光導入部位で導入される、光の強度を決定するステップと、

c) 前記試料の前記第1の層の少なくとも1つの光学パラメータを決定するステップと、

d) 前記試料の前記第2の層の少なくとも1つの光学パラメータを決定するステップとを含み、前記試料の前記表面から測定した場合の前記第1の層の平均深度が、前記試料の前記表面から測定した場合の前記第2の層の平均深度よりも浅い、試料の少なくとも1つの光学パラメータを決定する方法。

【請求項25】 光ファイバにより前記試料の前記光導入部位に光が送られる、請求項24に記載の方法。

【請求項26】 前記試料の前記第2の層の前記少なくとも1つの光学パラメータの測定に及ばず、前記試料の前記第1の層との前記光の相互作用の影響が決定される、請求項24に記載の方法。

【請求項27】 前記試料の前記第1の層の前記少なくとも1つの光学パラメータと、前記試料の前記第2の層の前記少なくとも1つの光学パラメータとが決定された後に、前記試料の分析対象物質の濃度が決定される、請求項26に記載の方法。

【請求項28】 前記光が、少なくとも2つの波長をもつ、請求項24に記載の方法。

【請求項29】 前記光が、約400nm～約2500nmの範囲の波長をもつ、請求項24に記載の方法。

【請求項30】 異なる特性をもつ複数の層を備えた試料の少なくとも1つの光学パラメータを測定する方法であって、

a) 照射要素からなる複数の群により複数の光導入部位で前記試料に光ビームを導入するステップであって、少なくとも2つの照射要素が前記光導入部位のそれぞれにあり、前記光導入部位のそれぞれが光収集部位から異なる距離に配置される、光ビームを導入するステップと、

b) 前記光収集部位で前記試料から再放出された光を収集するステップと、

c) 前記光収集部位から第1の距離に位置する光導入部位の第1の照射要素による照射から生じる前記再放出された光の強度と、前記光収集部位から前記第1の距離に位置する前記光導入部位の少なくとも第2の照射要素による照射から生じる前記再放出された光の強度とを決定するステップと、

d) 前記光収集部位から前記第1の距離に位置する前記光導入部位の前記第1の照射要素による照射から生じる前記再放出された光の強度と、前記光収集部位から前記第1の距離に位置する前記光導入部位の少なくとも第2の照射要素による照射から生じる前記再放出された光の強度との間の数学的關係により、前記試料の所与の深度での前記試料の吸収係数および散乱係数を決定するステップと、

e) 前記光収集部位から前記第1の距離より長い第2の距離に位置する光導入部位の第1の照射要素による照射から生じる前記再放出された光の強度と、前記光収集部位から前記第2の距離に位置する前記光導入部位の少なくとも第2の照射要素による照射から生じる前記再放出された光の強度とを決定するステップと、

f) 前記光収集部位から前記第2の距離に位置する前記光導入部位の前記第1の照射要素による照射から生じる前記再放出された光の強度と、前記光収集部位から前記第2の距離に位置する前記光導入部位の少なくとも第2の照射要素による照射から生じる前記再放出された光の強度との間の数学的關係により、ステップd)の深度よりも深い前記組織の深度での試料の吸収係数と散乱係数を決定するステップとを含む、試料の少なくとも1つの光学パラメータを測定する方法。

【請求項31】 前記照射要素が、光ファイバを備える、請求項30に記載の方法。

【請求項32】 任意の光導入部位にある前記照射要素が、前記試料における光子の平均自由行程と等しいか、またはそれよりも短い距離だけ分離される、請求項30に記載の方法。

【請求項33】 任意の光導入部位にある前記照射要素が、1mmよりも短い距離だけ分離される、請求項32に記載の方法。

【請求項34】 前記試料の前記規定された領域と任意の集光要素との距離が、6mm以下である、請求項30に記載の方法。

【請求項35】 異なる特性をもつ複数の層を備える試料の少なくとも1つの光学パラメータを測定する装置であって、

- a) 少なくとも1つの光源と、
- b) 前記試料の表面上の複数の光導入部位で前記試料に前記少なくとも1つの光源から光を導入する複数の手段と、
- c) 前記試料から再放出された光を収集する光収集部位と、
- d) 前記光収集部位で収集された光の強度を決定する少なくとも1つの検出器と、
- e) 前記試料の前記少なくとも1つの光学パラメータを計算する手段とを具備する、試料の少なくとも1つの光学パラメータを測定する装置。

【請求項36】 前記少なくとも1つの光源が、少なくとも2つの波長のものである、請求項35に記載の装置。

【請求項37】 前記少なくとも1つの光源の前記波長が、約400nm～約2500nmの範囲のものである、請求項35に記載の装置。

【請求項38】 前記少なくとも1つの光源の前記波長が、約500nm～約1500nmの範囲のものである、請求項37に記載の装置。

【請求項39】 前記少なくとも1つの光源から前記試料に光を導入する前記複数の手段が、複数の光ファイバを備える、請求項35に記載の装置。

【請求項40】 異なる特性をもつ層を備える試料の少なくとも1つの光学パラメータを測定する装置であって、

- a) 前記試料の表面上の規定された領域に光を導入する少なくとも1つの光源と、
- b) 少なくとも2つの照射要素をそれぞれが備え、前記試料の前記表面上の光収集部位から異なる距離にそれぞれが位置する少なくとも2つの照射要素の群と、
- c) 前記光収集部位で収集された光の強度を決定する少なくとも1つの検出器と、
- c) 前記試料の前記少なくとも1つの光学パラメータを決定するための信号プロセッサとを具備する、試料の少なくとも1つの光学パラメータを測定する装置

【請求項41】 前記照射要素が、光ファイバを備える、請求項40に記載の装置。

【請求項42】 前記照射要素が、非反射ハウジングに設けられる、請求項40に記載の装置。

【請求項43】 前記光ファイバが、六角形の稠密構造に配設される、請求項41に記載の装置。

【請求項44】 前記稠密な光ファイバのいくつかが、前記少なくとも1つの照射要素に前記光を向け、前記稠密な光ファイバの他のものが、光トラップに前記光を向ける、請求項43に記載の装置。

【請求項45】 照射要素から前記光収集部位までの距離と前記少なくとも1つの光源の波長とが、試料における光の透過深度を温度が制御される深度に制限するように選択される、請求項40に記載の装置。

【請求項46】 前記光収集部位と任意の照射要素との間の距離が、6 mm以下である、請求項40に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、例えば、人体組織の試料などの試料の光学パラメータを測定するための装置および方法に関する。さらに詳しく言えば、本発明は、複数の層を備える組織の生体内の1つ以上の光学パラメータを非侵襲的に決定するための装置および方法に関する。

【0002】

(背景技術)

光学装置および方法による代謝産物の非侵襲的モニタリングは、臨床診断で重要な手段である。血液試料や生検による標本を取り出すような侵襲的手法をとることなく、ヒト検体の分析対象物質または病状を決定することができると、いくつかの利点が得られる。これらの利点として、検査実施時の容易性、患者の苦痛および不快の軽減、および生物学的に有害な可能性がある物質への露出度の低減が挙げられる。これらの利点により、必要なときに検査を行う頻度が増え、モニタリングや制御の精度が増し、患者へのケアが向上する。非侵襲的モニタリング技術の代表的な例に、酸素飽和度を測定するパルスオキシメータ（米国特許第3、638、640号、同第4、223、680号、同第5、007、423号、同第5、277、181号、同第5、297、548号）がある。別の例として、循環障害診断用レーザドップラー血流計の使用（T o k e等、「合併症を伴う場合と伴わない場合の長期糖尿病患者の皮膚微小血管血流制御（S k i n m i c r o v a s c u l a r b l o o d f l o w c o n t r o l i n l o n g d u r a t i o n d i a b e t i c s w i t h a n d w i t h o u t c o m p l i c a t i o n）」、Diabetes Research、Vol. 5（1987）、pages 189-192）が挙げられる。他の技術の例として、組織酸素化の決定（WO92/20273）、ヘモグロビンの決定（米国特許第5、720、284号）、およびヘマトクリットの決定（米国特許第5、553、615号、同第5、372、136号、同第5、499、627号、WO93/13706）がある。

【0003】

従来の技術では、電磁スペクトルの近赤外線領域での測定が提案され、または使用されてきた。電磁スペクトルの600 nm～1300 nm領域は、可視のヘモグロビンおよびメラニン吸収バンドと強赤外線の水吸収バンドとの間のウィンドウを表す。波長が600 nm～1300 nmの光は、スペクトル測定または治療手段で使用できるほど深く皮膚を透過できる。

【0004】

酸素測定は、重症患者のケア、特に麻酔を使用した後のケアに非常に重要なものである。また、組織の酸素化測定は、出産中および出産後の新生児の脳の酸素含有量を測定するため、組織治療をモニタリングするため、さらにはスポーツ医療における重要な診断ツールである。

【0005】

血中のヘモグロビンおよびヘマトクリット値を非侵襲的に決定すると、献血センターで使用する簡単で生物学的に無害の痛みがない手段が得られ、精度が悪く多数の有資格ドナーを拒絶しかねない侵襲的手法に代わるものを提供することで、献血数が増加する。ヘモグロビンとヘマトクリット値を非侵襲的に決定することは、血液採取に伴う痛みがなく、幼児や母親の貧血を診断するのに有益である。腫瘍を局部にとどめるための方法や血腫および内出血の診断として、ヘモグロビンを非侵襲的に決定することが考慮されてきた。ヘマトクリット値を非侵襲的に決定すると、透析前および透析中に、腎不全を患う患者に関する重要な診断情報を得ることができる。1年あたり、米国では5千万を超える透析治療が実施されており、世界的に見ると8千万近い透析治療が実施されている。

【0006】

非侵襲的診断法の最も重要である潜在的な利点は、糖尿病の非侵襲的診断およびモニタリングするためのものである。真性糖尿病とは、絶対的または相対的なインシュリン欠乏、高血糖および糖尿を特徴とする、糖質、脂質、タンパク質の代謝の慢性的疾患である。これまでこの病気の少なくとも2つの主要な種類が特定された。「I型」糖尿病は、糖尿病患者のおよそ10%を占め、膵臓のインシュリンを分泌する β 細胞の欠損により生じる、重症のインシュリン欠乏を特徴

とする。残りの糖尿病患者は、II型」糖尿病に罹患しており、周辺組織でのインシュリン反応障害を特徴とする (S. L. Robbins, S. L. 等、「疾病の病理学的基礎 (Pathologic Basis of Disease)」、3rd Edition、W. B. Saunders Company、Philadelphia、1984、p. 972)。糖尿病が抑制されなければ、網膜症、アテローム性動脈硬化症、微小血管病、腎臓病および神経障害を含む、さまざまな悪い臨床兆候が現れる。さらに病状が進行した段階では、糖尿病は失明、昏睡状態、そして最終的には死に至る。

【0007】

I型糖尿病の主な治療として、定期的なインシュリン注射がある。適切にインシュリンを投与することで、I型糖尿病の悪い臨床兆候を防ぐことができ、さらにはその一部を良い方向に向けることができる。別々にインシュリンを注射することにより、または重症の場合は、埋め込み型インシュリンポンプまたは人工膵臓により、血中のグルコース濃度が頻繁に調節される。インシュリン投与の量および頻度は、血中のグルコース濃度（すなわち、血糖値）を頻繁、または好ましくは連続して検査することにより決定される。

【0008】

I型およびII型糖尿病患者の場合、低血糖および高血糖から生じる合併症をなくすか、または減少させるためには、血糖値を「正常な範囲」である $60 \text{ mg/dL} \sim 120 \text{ mg/dL}$ に正確に制御する必要がある。このようなレベルに制御するためには、アメリカ糖尿病協会 (American Diabetes Association) の推奨によると、血糖値制御が必要な場合、糖尿病患者は1日に5回血糖値を検査する。したがって、糖尿病の影響と闘うために、高精度で頻繁または好ましくは頻繁なグルコースモニタリングが必要とされる。

【0009】

病院または診療室で血糖値を測定する従来の方法は、分析用に患者から $5 \text{ mL} \sim 10 \text{ mL}$ の血液試料を採取することを基本とする。この方法では、時間がかかり痛みを伴い、頻繁なグルコースモニタリングには使用できない。病院および診療室のさらなる問題として、血液で汚染された検査媒体の処分問題がある。

【0010】

携帯可能な個人用グルコースメータは、血糖値をモニタリングする最も広く使用されている装置である。通常、鋭利な物で患者の指を穿刺して血液を一滴取り、その得られた血液をストリップ上での化学反応により分析する。これらの反応により、光信号または電気化学信号が得られる。このタイプの装置で、従来のように血糖値をモニタリングする。しかしながら、血液試料の採集に伴う痛み、穿刺部位での潜在的な汚染、生物学的に有害な検査材料の処分、煩雑な手法、および間違いを犯す可能性により、患者が、医者の薦めほど頻繁にメータを使用することができない場合が多い。

【0011】

また、グルコース測定用に埋め込み型バイオセンサが提案されている (G. S. Wilson等の「グルコース用埋め込み型センサの開発の進展 (Progress toward the development of an implantable sensor for glucose)」、Clin. Chem.、Vol. 38 (1992)、pages 1613-1617)。これらのバイオセンサは、電気化学変換器の表面で酵素を固定化させる電気化学装置である。これらは、一般に、外科的処置により患者の組織内に埋め込まれる。

【0012】

グルコースモニタリング技術の前述した分類にはすべて、1つの共通する特徴がある。すなわち、これらにはすべて、機械装置により人体部分の皮膚が裂かれる処置が含まれる。これらの技術は、侵襲的技術と呼ばれる。

【0013】

「非侵襲的」(この代わりとして、本願明細書では「NI」と呼ぶ) グルコースモニタリング技術では、血液試料を採集せずに生体内グルコース濃度を測定する。本願明細書において定義されているように、「非侵襲的」技術とは、組織から試料を取り出すことなく、または組織内に何ら器具を挿入することなく利用可能な技術である。このような技術のほとんどが基本とする概念には、人体の血管領域を電磁放射で照射し、4つの主なプロセス、すなわち反射、吸収、散乱、放出の少なくとも1つから生じるスペクトル情報を測定することが含まれる。これ

らのプロセスがそれぞれ生じる程度は、入射放射の波長および偏光状態や人体部分における分析対象物質の濃度を含みさまざまな因子に左右される。分析対象物質、例えば、グルコースの濃度は、測定したスペクトルを校正曲線と比較したスペクトル情報からか、または検査中の組織の物理モデルを参照することにより決定される。非侵襲的測定技術のさまざまな分類を以下に記載する。

【0014】

赤外線の吸収を利用するNI技術は、3つの異なる波長に従って、近赤外線(NIR)、中赤外線(MIR)、および遠赤外線(FIR)に分けられる。本願明細書において定義されるように、NIRは、約600nm～約1300nmの波長範囲を含み、MIRは、約1300nm～約3000nmの波長範囲を含み、FIRは、約3000nm～約25000nmの波長範囲を含む。本願明細書において定義されるように、「赤外線」(またはIR)は、約600nm～約25000nmの波長の範囲を意味するものとされる。

【0015】

米国特許第5、086、229号、同第5、324、979号、および同第5、237、178号には、NIR放射を含む血糖値を測定する非侵襲的方法が記載されている。一般に、1つ以上の光源により血液を含む人体部分(例えば、指)が照射され、1つ以上の検出器が人体部分を通る光を検出する。グルコースおよびバックグラウンド干渉の参照スペクトルを比較することにより、血糖値が導き出される。

【0016】

人の皮膚および組織は散乱および吸収特性が高いため、600nm～1300nmのスペクトル範囲の光が、異なる深さまで皮膚およびその下にある組織を通る。透過深度は、光の波長と発光源および検出器の位置に左右される。皮膚の異なる層の影響を考慮することなく反射信号または透過信号を分析すると、組織の光特性の評価、ひいてはこれらの測定された特性から決定される代謝産物の濃度に誤りが生じる可能性がある。角質層、表皮、真皮、脂肪組織、および筋肉層はすべて光と相互に作用し、測定信号に寄与する。光の透過深度を制御し、生成された信号への皮膚の異なる層の影響を理解することは、組織の代謝産物を非侵襲

的に決定するためには重要なことである。このようなNIRスペクトル領域は、血液の酸素飽和度、ヘモグロビン、ヘマトクリット、および組織の脂質含有量を決定するために使用されてきた。また、光力学治療において化合物を励起し検出するためにも使用される。より長い波長では、水吸収バンドが組織スペクトルを支配する。1500nm～1900nmの範囲と2100nm～2500nmの範囲においてより狭いスペクトルウィンドウがいくつかあり、生体外および生体内の組織測定が実行された。

【0017】

光が組織にあたると、吸収および散乱を受ける。散乱された光子のほとんどは弾性的に散乱され、すなわち入射放射と同じ周波数をもつ（レイリー散乱）。わずかな量の散乱光（1千個の入射光子に1個未満）が、非弾性的に散乱される（ラマン散乱）。本願明細書において特に明示しない限り、「散乱」とは弾性的な散乱を表す。

【0018】

組織の多重散乱効果により、透過または反射のいずれにしても、光学測定には、組織の散乱情報とともに吸収情報が含まれることになる。組織散乱情報には、細胞の大きさと細胞の形状、散乱が起こる組織層の深さ、および細胞内液と細胞外液の屈折率が含まれる。吸収情報には、ヘモグロビン、メラニン、およびビリルビンなどの組織成分による吸収と、そして水、グルコース、脂質、および他の代謝産物の上音吸収が含まれる。

【0019】

空間分解拡散反射（SRDR）技術は、前述した弾性的な散乱方法の一部である。SRDR技術の典型的な例では、図1Aに示されるように、導入部位で人体部分などの組織試料の表面内に光が導入される。拡散された反射光は、導入部位から異なる距離 r にある試料の表面（例えば、皮膚）上に位置する2つ以上の検出部位で測定される。検出距離（ r ）の関数としての拡散反射光の強度、すなわち反射率 R の依存関係を用いて、組織試料の散乱および吸収係数を導き出す。これらの係数は、分析対象物質の濃度に関係する。空間分解拡散反射技術については、L. Reynolds等の「有限の血液媒体からの拡散反射：光ファイバカ

テータルのモデリングへの応用 (Diffuse reflectance from a finite blood medium: application to the modeling of fiber optic catheters)」、Applied Optics、Vol. 15 (1976)、pages 2059-2067に記載されている。別の使用および解釈については、R. A. J. Groenhuis等の「反射測定から決定した濁り材料の散乱および吸収 1:理論」(Scattering and Absorption of turbid materials determined from reflection measurements. 1: Theory)」、Applied Optics、Vol. 22 (1983)、pages 2456-2462に示されている。空間分解拡散反射のさらなる別の応用は、組織の化合物を決定することであり、M. S. Patterson等の「光力学治療中に組織の感光性物質濃度を非侵襲的に測定する定量的反射分光測光法 (Quantitative reflectance spectrophotometry for the noninvasive measurement of photosensitizer concentration in tissue during photodynamic therapy)」、SPIE (Society for Photooptical Instrument Engineering) Proceedings、Vol. 1065 (1989)、pages 115-122に記載されている。他の最新の出版物には、B. Chance、H. Liu、T. Kitai、Y. Zhangの「生体物質の光学特性への溶質の影響 (Effect of solutes on the optical properties of biological materials)」、Analytical Biochemistry、Vol. 227 (1995)、pages 351-362、H. Liu、B. Beauvoit、M. Kimura、B. Chanceの「生体物質の光学特性への溶質の影響: モデル、細胞および組織 (Effect of solutes on optical properties of biological materials: Models, cells a

nd tissues)」、Journal of Biomedical Optics、Vol. 1 (1996)、pages 200-211、およびJ. Qu、B. Wilsonの「近赤外線光吸収および散乱測定により生体内のグルコース濃度の決定に及ぼす、生理的因子および他の分析対象物質の影響のモンテカルロ法によるモデリング研究 (Monte Carlo modeling studies of the effect of physiological factors and other analytes on the determination of glucose concentration in vivo by near infrared optical absorption and scattering measurements)」、Journal of Biomedical Optics、Vol. 2 (1997)、pages 319-325がある。

【0020】

周波数ドメイン反射測定では、光源が高周波数で変調され、同期された検出器が使用される（米国特許第5、187、672号および同第5、122、974号）以外は、空間分解光散乱（距離（ r ）の関数としての反射率（ R ））で使用するものに類似した光学システムが使用される。入射する光ビームと反射する光ビームとの間の位相角および変調の差を用いて、組織または散乱媒体の散乱係数および吸収係数を算出する。米国特許第5、492、769号には、分析対象物質の濃度の変化を決定する周波数ドメイン方法および装置が記載されており、米国特許第5、492、118号には、組織の散乱係数の決定方法および装置が記載されている。

【0021】

1997年12月2日に出願され、本願と同一の譲受人に譲渡された同時係属中の米国特許出願第08/982、939号には、スペクトルおよび生理的変動の影響を補償するために、少なくとも2つのNI測定を組み合わせる多重センサが記載されている。1998年5月18日に出願され、本願と同一の譲受人に譲渡された同時係属中の米国特許出願第09/080、470号には、温度制御を採用した非侵襲的グルコースセンサが記載されている。温度を制御する一つの目

的は、生理的変動の影響を最小限に抑えることである。

【0022】

さまざまな分光技術がこれまで当業者に開示されてきたが、侵襲的方法に匹敵する精度で、非侵襲的にグルコースを測定する装置は依然として市販されていない。従来の方法により得られた信号は、組織が単一の均一層からなるように、組織の分析対象物質情報を反射する。しかしながら、信号は皮膚の表面層の影響を受けやすく、この層は、きめ、色、および他の特性の点で皮膚のより深い層とは著しく異なる。また、従来の方法では、測定装置と皮膚との間の光学的結合の効率が変動する影響に対応できない。その結果、グルコースモニタリングのような非侵襲的代謝産物検査への現在のアプローチは、許容範囲内の精度と正確さに達していない。

【0023】

したがって、皮膚構造および層の変動に影響されず、または皮膚層の影響を考慮する、改良されたNI器具および方法が継続して必要とされている。また、工場に設置可能で、現場で高精度に定期的な検査が可能な、単純な校正手法を備えた器具も必要とされている。

【0024】

(発明の開示)

本発明は、皮膚層の吸収係数または散乱係数などの、組織の試料の少なくとも1つのパラメータを非侵襲的に測定するための方法および装置に関する。このようなパラメータは、組織の試料にある着目する分析対象物質の濃度を決定するために用いられる。以下にさらに詳細に記載するように、本発明は、第1の対の平均サンプリング深度 $d_{a,v,1}$ 、 $d_{a,v,2}$ からと、少なくとも1つの他の対の平均サンプリング深度 $d_{a,v,3}$ 、 $d_{a,v,4}$ から（ここで $d_{a,v,3}$ 、 $d_{a,v,4}$ は、 $d_{a,v,1}$ 、 $d_{a,v,2}$ よりも大きい）、組織の試料により反射、散乱、吸収または放出される光を測定する。これらの平均サンプリング深度は、3mmよりも浅いことが好ましく、2mmよりも浅いことがさらに好ましい。試料に光が導入される部位と、試料により反射され、散乱され、吸収され、または放出された後、試料から光が収集される部位とを分離する距離を適切に選択することにより、組織のサ

ンプリング深度が限定される。

【0025】

組織におけるサンプリング深度を限定すると、いくつかの利点を得られる。第1に、サンプリング深度を限定することにより、試料の特定の層、例えば、表皮の光学特性を決定でき、これらの決定において他の層、例えば、角質層からの干渉が低減される。第2に、試料採取される組織領域は、従来技術に記載した装置により採取された組織領域よりも同質のものからなる場合がある。第3に、信号は、実質的に均一の温度である組織の領域から得られる。したがって、信号は、組織の表面から組織の内部までの温度勾配に簡単には影響されない。

【0026】

好適な実施形態において、本発明は、光導入部位と、複数の集光要素からそれぞれがなる複数の光収集部位の手段により、試料の少なくとも1つのパラメータを非侵襲的に測定するための方法および装置に関する。試料に光が導入される部位と、試料により反射され、散乱され、吸収され、または放出された光が検出用に収集される部位とは、組織の表面上の狭い領域を占める。試料に光が導入される部位と、光が収集される最も近接した部位との間の最小距離は、試料における光子の輸送平均自由行程にほぼ等しいか、またはそれよりも短い。輸送平均自由行程は、吸収イベントや散乱イベントを受けることなく、光子が試料を伝播可能な平均距離である。この最小距離は、通常の組織試料の電磁スペクトルの近赤外線領域にある光では、およそ1mm程である。試料に光が導入される部位と、光が収集される任意の部位との最大距離は、試料の光子の輸送平均自由行程の10倍未満のものでなければならない。この最大距離は、一般的な組織試料の電磁スペクトルの近赤外線領域にある光では、およそ1cm程のものである。好ましくは、試料に光が導入される部位と試料から再放出された光が収集される最も近接した部位との間の最小距離は、0.5mm未満であり、試料に光が導入される部位と、試料から再放出される光が収集される最も離れた部位との間の最大距離は、6mm未満である。

【0027】

一つの態様において、本発明は、異なる特性をもつ複数の層を備える試料の少

なくとも1つの光学パラメータを決定する方法に関する。この方法は、

- a) 試料の表面上の光導入部位で試料に光ビームを導入するステップと、
- b) 少なくとも第1の光収集部位が試料の第1の層から主に再放出された光を収集し、少なくとも第2の光収集部位が試料の第2の層から主に再放出された光を収集し、第1の光収集部位が光導入部位から第1の距離にあり、第2の光収集部位が光導入部位から第2の距離にあり、第1の距離が第2の距離より短いものである、試料の表面上の複数の光収集部位で試料から再放出された光の強度を決定するステップと、
- c) 試料の第1の層の少なくとも1つの光学パラメータを決定するステップと、
- d) 試料の第2の層の少なくとも1つの光学パラメータを決定するステップとを含み、試料の表面から測定した場合の第1の層の平均深度が、試料の表面から測定した場合の第2の層の平均深度よりも浅い。

【0028】

この態様の好適な実施形態において、異なる特性をもつ複数の層を備えた試料の少なくとも1つの光学パラメータを測定する本発明による方法であって、

- a) 光導入部位で試料に光ビームを導入するステップと、
- b) 少なくとも2つの集光要素をそれぞれが備え、光導入部位から異なる距離にそれぞれが位置する複数の光収集部位で、試料から再放出された光を収集するステップと、
- c) 光導入部位から第1の距離に位置する光収集部位の第1の集光要素での再放出された光の強度と、光導入部位から第1の距離に位置する光収集部位の少なくとも第2の集光要素での再放出された光の強度とを決定するステップと、
- d) 光導入部位から第1の距離に位置する光収集部位の第1の集光要素での再放出された光の強度と、光導入部位から第1の距離に位置する光収集部位の少なくとも第2の集光要素での再放出された光の強度との数学的關係により、試料の所与の深度での試料の吸収係数および散乱係数を決定するステップと、
- e) 光導入部位から第1の距離より長い第2の距離に位置する光収集部位の第1の集光要素での再放出された光の強度と、光導入部位から第2の距離に位置す

る光収集部位の少なくとも第2の集光要素での再放出された光の強度とを決定するステップと、

f) 光導入部位から第2の距離に位置する光収集部位の第1の集光要素での再放出された光の強度と、光導入部位から第2の距離に位置する光収集部位の少なくとも第2の集光要素での再放出された光の強度との間の数学的關係により、ステップd)の深度よりも深い試料の深度での試料の吸収係数と散乱係数を決定するステップとを含む。

【0029】

試料にある層の数に応じて、光収集部位の総数を変えてよい。最小数で、光収集部位の数は、層の数と等しくなければならない。また、特定の光収集部位と光導入部位との間の分離距離は、この光収集部位が指定する試料にある特定の層の深度および厚みにより決定される。最小限の2つの集光要素が、それぞれの光収集部位に含まれなければならない。

【0030】

集光要素の任意の光収集部位において、ステップd)およびf)の数学的關係をもたらすために、光収集部位の第1の集光要素と光収集部位の少なくとも第2の集光要素は、光導入部位から異なる距離に位置されなければならない。

【0031】

第1の収集部位にある第1の集光要素で収集された光(R_1)と、第1の収集部位にある少なくとも第2の集光要素で収集された光(R_2)との間の数学的關係の一例は、 R_1/R_2 の対応する対数の関数としての $1/R_1$ の対数である。この数学的關係を用いて、測定された反射率の値と知られている反射率の値に基づいた較正方法から、試料の表面に近い組織層(角質層および表皮)の吸収係数と散乱係数を決定する。

【0032】

1つの可能な較正方法に、1つの光収集部位の距離での反射率の関数の測定値、例えば、 $f(1/R_1)$ と、知られている測定された吸収係数と散乱係数の一連の材料で同じ光収集部位の距離での反射率の別の関数の測定値、例えば、 $f(R_1/R_2)$ をプロットすることにより、較正表を作成することが含まれる。こ

これらの材料は、異なるレベルの散乱および吸収色素を含有する固体プラスチックディスク、不透明または半透明ガラス、散乱材料の懸濁液などから選択されてよい。作成した校正表から、 R_1 および R_2 の測定値に基づいて、未知の試料の散乱係数および吸収係数を決定することができる。散乱係数と吸収係数の情報を用いて、試料の表面に近い組織層にある着目する分析対象物質の濃度を決定できる。上述した方法は、試料表面に近い組織層の下に位置する組織層に繰り返されてよい。本発明の方法は、実際には2つまたはそれ以上の層からなるあらゆる組織に応用可能である。

【0033】

また、本発明の方法は、単一の光収集部位と複数の光導入部位が採用される構成にも応用可能である。この変形例では、この方法は、複数の層を備え、この層のそれぞれが異なる特性をもつ試料の少なくとも1つの光学パラメータを決定可能である。この方法は、

a) 第1の光導入部位が、試料の表面上の光収集部位から第1の距離にあり、第2の光導入部位が、試料の表面上の光収集部位から第2の距離にあり、第1の距離が第2の距離より短いものである、試料の表面上の複数の光導入部位で試料に複数の光ビームを導入するステップと、

b) 試料の第1の層から主に再放出された光を収集し、試料にある第2の層から主に再放出された光を収集する光収集部位で試料から再放出された光の強度を決定するステップであって、第1の層から再放出された光が、第1の光導入部位で導入され、第2の層から再放出された光が、第2の光導入部位で導入される、光の強度を決定するステップと、

c) 試料の第1の層の少なくとも1つの光学パラメータを決定するステップと、

d) 試料の第2の層の少なくとも1つの光学パラメータを決定するステップとを含み、試料の表面から測定した場合の第1の層の平均深度が、試料の表面から測定した場合の第2の層の平均深度よりも浅い。

【0034】

この変形例の好適な実施形態において、この方法は、異なる特性をもつ複数の

層を備えた試料の少なくとも1つの光学パラメータを決定することも可能である。
この方法は、

a) 複数の光導入部位で試料に光ビームを導入するステップであって、光導入部位のそれぞれが少なくとも2つの照射要素からなり、光導入部位のそれぞれが光収集部位から異なる距離に配置される、試料に光ビームを導入するステップと

b) 光収集部位で試料から再放出された光を収集するステップと、

c) 光収集部位から第1の距離に位置する光導入部位の第1の照射要素による照射から生じる再放出された光の強度と、光収集部位から第1の距離に位置する光導入部位の少なくとも第2の照射要素による照射から生じる再放出された光の強度とを決定するステップと、

d) 光収集部位から第1の距離に位置する光導入部位の第1の照射要素による照射から生じる再放出された光の強度と、光収集部位から第1の距離に位置する光導入部位の少なくとも第2の照射要素による照射から生じる再放出された光の強度との間の数学的關係により、試料の所与の深度での試料の吸収係数および散乱係数を決定するステップと、

e) 光収集部位から第1の距離より長い第2の距離に位置する光導入部位の第1の照射要素による照射から生じる再放出された光の強度と、光収集部位から第2の距離に位置する光導入部位の少なくとも第2の照射要素による照射から生じる再放出された光の強度とを決定するステップと、

f) 光収集部位から第2の距離に位置する光導入部位の第1の照射要素による照射から生じる再放出された光の強度と、光収集部位から第2の距離に位置する光導入部位の少なくとも第2の照射要素による照射から生じる再放出された光の強度との間の数学的關係により、ステップd)の深度よりも深い試料の深度での試料の吸収係数と散乱係数を決定するステップとを含む。

【0035】

光照射要素の任意の光導入部位において、ステップd)およびf)の数学的關係をもたらすために、第1の照射要素および少なくとも第2の照射要素は、光収集部位から異なる距離に位置するものでなければならない。

【0036】

試料にある層の数に応じて、光収集部位の総数を変えてよい。最小数で、光導入部位の数は、層の数と等しくなければならない。また、特定の光導入部位と光収集部位との間の分離距離は、この光導入部位が指定する試料にある特定の層の深度および厚みにより決定される。最小限の2つの照射要素が、それぞれの光導入部位に含まなければならない。

【0037】

本発明は、皮膚層など、組織に複数の層があることで、特定の層にある光学パラメータの決定結果に影響を及ぼすことがある、生体組織の試料に特に有益である。患者の人体部分、例えば、指、耳たぶ、唇、足指、皮膚の襞、または鼻背などで、非侵襲的に測定が行われてよい。

【0038】

本発明は、従来技術より優れた利点がいくつかある。本発明により、組織を想定したファントムとヒトの皮膚の異なる光学特性をもつ層の影響を決定することができる。

【0039】

光導入部位と光収集部位との間のわずかな分離距離、すなわち、この分離距離が組織における光子の平均自由行程に近い場合、収集された大部分の光は、浅い深度だけ組織を透過する。光収集部位からの光導入部位の分離距離が、長い距離（例えば、0.5 cm～7 cm）にわたるものであれば、光収集部位で収集された反射光は、角質層、表皮、真皮、さらには組織のより深い位置にある領域まで伝播する。また、この光路は、皮下組織（より高い脂肪組織が含まれる）およびその下にある筋肉構造を含むものであってよい。これらの層は、細胞の大きさ、細胞密度、血液含有量、さらには熱特性が異質であるため、測定が変動する原因を与える。

【0040】

試料採取領域において透過深度が浅いほど、温度を良好に制御できる。温度調整手段が適用される場合、組織の深度に沿った温度勾配がより小さくなる（参照により本願明細書に組み込まれる、1998年5月18日に出願された同時係属

中の米国特許出願第09/080、470号に記載されている)。

【0041】

さらに、皮膚の表面と実質的に平行な寸法に沿って異質である組織の場合、反射率測定に異常をもたらすことにもなる、髪、瘢痕組織、または静脈構造などの人体部分に光子が遭遇する可能性が低くなる。また、光導入部位を光収集部位から離れた距離に位置させるのではなく、光導入部位を光収集部位の近くに位置させるように光学器具を設けて、皮膚の狭い局所領域で測定を実行することもできる。したがって、血管および毛髪繊維を検出して、光信号への影響を決定することができる。

【0042】

光導入部位が長い距離で光収集部位から分離される光学器具では、腕、大腿部または腹部の筋肉などの体質量が大きい部分を使用する必要がある。したがって、このような光学器具を使用可能な人体場所が限定され、さらに服を脱ぐことや、使用者にとって不都合なことが必要となる。このように、本発明の装置の構成の別の利点は、光導入部位から光収集部位までの距離が5 mmまたはそれよりも短い光学器具を、特に、耳たぶや指などの小さな人体部分で使用可能なことである。しかしながら、光導入部位から光収集部位までの距離が5 mmまたはそれよりも短い光学器具を、前腕、大腿部、または腹部などの大きな人体部分で使ってもよい。

【0043】

光導入部位と光収集部位との距離が短い別の利点は、検出器に最終的に到達する光量が増えるため、わずかな分離距離で獲得できる信号対雑音比がより高いことである。したがって、発光ダイオード、小さなフラッシュランプ、および白熱電球などの単純で安価で簡素な部品を光源として使用でき、さらに安価に市販されているフォトダイオードを検出器として使用できる。光導入部位と光収集部位との分離距離が長い光学器具では、生成される信号が弱いため、光源としてレーザーダイオードが、そして検出器として光電子増倍管が必要となる。

【0044】

(実施形態の詳細な説明)

本願明細書で用いる場合、「光学特性」という表現は、組織の吸収、散乱、放出、および偏光解消特性をさす。「光学パラメータ」という表現は、媒体およびその成分の光学特性を表し規定するパラメータをさす。光学パラメータの例には、分析対象物質の吸収係数、散乱係数、異方性因子、輸送光平均自由行程、減衰係数が含まれる。「散乱媒体」という表現は、光の散乱と光の吸収の両方を行う媒体をさす。「吸収係数」(すなわち、 μ_a)という表現は、単位光路長あたりの光吸収の確率をさす。「散乱係数」(すなわち、 μ_s)という表現は、単位光路長あたりの光の散乱の確率をさす。「異方性因子」(すなわち、 g)という表現は、複数回散乱された光子の散乱角度の平均余弦をさす。「減少された散乱係数」(すなわち、 μ_s')という表現は、単位光路長あたりの同等に等方的(すべての方向に均一)な散乱の確率をさす。減少された散乱係数は、関係式 $\mu_s' = (1 - g) \mu_s$ で散乱係数 μ_s と異方性因子 g とに関係する。「輸送光子平均自由行程」(すなわち、 $1 / (\mu_a + \mu_s')$)という表現は、2つの連続する光子媒体相互作用間の媒体を進む光子の平均光路長をさす。光子媒体相互作用には、(1) 散乱イベントの後に散乱イベントがくるものと、(2) 散乱イベントの後に吸収イベントがくるものが含まれる。「有効散乱係数」という表現は、輸送減衰係数 $\mu_{eff} = \sqrt{3} (\mu_a (\mu_a + \mu_s'))$ をさす。「透過深度」(すなわち、 δ)という表現は、有効減衰係数の逆数 $\delta = 1 / \mu_{eff}$ をさす。透過深度は、入射光と同じ光路に沿って光が進む距離の関数としての散乱媒体における光の強度の変化に関係する。「モンテカルロシミュレーション」という表現は、数値シミュレーションにより散乱媒体での光子の伝播を追跡するために使用可能な統計学的方法をさす。「拡散反射率」という表現は、表面が入射光により照射される場合の直接反射方向を除くすべての方向に、試料表面から再放出される光の強度の割合をさす。「空間分解拡散反射率」という表現は、試料から再放出され、いくつかの光収集部位で光導入部位から所与の距離にある位置で収集される光の測定値をさす。この代わりとして、この表現は、光収集部位から所与の距離で同じ境界上に位置する別々の光導入部位で光を導入した結果として、試料の境界上の所与の光収集部位で収集された光をさす。「周波数ドメイン測定」という表現は、光が散乱媒体を横断するとき、光収集部位からの光導入部位の所与の

分離距離で、変調された入射光の位相角および／または振幅変化に関連する光の測定をさす。「光ビーム」という表現は、試料の方向にほぼ平行な軌道をとともに進み、所定領域のみにある試料の表面に衝突する光子の群をさす。実際の場合、所与の光ビームが衝突する試料表面上の所定領域は、光ファイバなどの照射要素が及ぶ領域である。「光導入部位」という表現は、人体部分、組織などの試料の表面上にある場所をさし、この場所で光が試料内に注入または挿入される。光源は、光導入部位に位置してよく、光導入部位から離れた位置にあってもよい。光源が光導入部位から離れた位置にあると、例えば、光ファイバなどの光伝達手段により、光導入部位に光を伝達しなければならない。「照射要素」という表現は、例えば、人体、組織などの試料に光を送る光導入部位に位置する部品をさす。照射要素は、通常、光源から光導入部位まで光を伝達する光ファイバである。しかしながら、光源が光導入部位に位置すれば、光源は照射要素であってよい。「光収集部位」という表現は、人体、組織などの試料の表面上の場所をさし、この場所で、試料から再放出された光が蓄積される。再放出された光の強度を決定する検出器は、光収集部位に位置するものであってよく、または光収集部位から離れた位置にあるものであってよい。検出器が光収集部位から離れた位置にあれば、例えば、光ファイバなどの光伝達手段により検出器に光を伝達しなければならない。「集光要素」という表現は、人体、組織などの試料から再放出された光を蓄積する光収集部位の領域に及ぶ部品をさす。集光要素は、通常、光収集部位から検出器まで光を伝達する光ファイバである。しかしながら、検出器が光収集部位に位置すれば、検出器は集光要素であってよい。「試料」という用語は、光を散乱し吸収する生体物質または非生体物質をさす。試料は、組織、血液、尿、および他の生物学的な固体および流体を含むが、これらに限定されるものではない。試料は、同質または異質のものであってよく、単一の層または複数の層からなるものであってよい。本願明細書で用いる場合、「組織」という用語は、ヒトを含むあらゆる動物の組織を含む。さらに、「組織」という用語は、ヒトを含む生存動物の無傷組織を含むものとされる。「距離」という用語は、(1) 2つの部位間の距離をさす場合、一方の部位の中心から他方の部位の中心まで測定した場合の距離と、(2) 2つの要素間の距離をさす場合、一方の要素の中心から他方の

要素の中心までの距離と、(3) 所与の部位とその部位にない要素との間の距離をさす場合、所与の部位の中心とその部位にない要素の中心との距離とをさす。

「再放出された光」という表現は、試料を照射する光が散乱、反射、吸収、および放出した結果、試料から出る光子の群をさす。本願明細書で用いる場合、「光」という用語は、電磁放射をさす。光は、約400nm～約10,000nmの範囲にある波長をもつことが好ましく、約400nm～約2500nmの波長がさらに好ましく、約500～約1500nmのものが最も好ましい。

【0045】

試料および媒体、特に、組織の試料の光への影響を以下に簡潔に記載する。光をわずかに散乱する試料および媒体では、以下の通り、ベールの法則が試料内での光のフルエンスを表す。

$$I = I_0 \exp(-\mu_t z) \quad (1)$$

ここで、

I は、距離 z の位置での試料内への光のフルエンスを表し、

I_0 は、入射光の強度を表し、

μ_t は、全減衰係数を表す。

μ_t は、吸収係数 μ_a と減少された散乱係数 μ_s' の合計である。光子の平均自由行程は、(1) 第1の散乱イベントとその後に続く第2の散乱イベント間か、または(2) 散乱イベントとその後に続く吸収イベント間のいずれかで光子が進む平均距離を表し、 $1/\mu_t$ として規定される。

【0046】

可視およびNIR光の波長では、散乱が生体組織での吸収より優位を占め（すなわち、 $\mu_s \gg \mu_a$ ）、光子の伝播はベールの法則から著しく逸れる。細胞外液（ECF）または細胞内液（ICF）のいずれかの屈折率と組織の細胞膜の屈折率が一致しないため、組織の散乱が起こる。本願明細書において用いられる場合、「細胞膜」という表現は、細胞の膜とともにミトコンドリアやコラーゲン繊維などの細胞小器官の膜の両方を含む。散乱および吸収を受ける以外には、組織と照射要素との間の境界で光子が反射されることがあり、組織から光子が再放出されることもある。

【0047】

散乱媒体を通る光エネルギー伝達を記載するための実用的なアプローチとして、放射輸送理論を用いる。放射輸送形式主義では、光の伝播は、別々の光子の流れと同等のものとみなされ、これらは媒体により局所的に吸収されるか、または媒体により散乱されてよい。高度に光を散乱する試料および媒体では、光導入部位から光収集部位までの距離が輸送光子平均自由行程よりもかなり長い場合、放射輸送理論が単純化されて、拡散理論近似法が得られる。拡散理論は、吸収係数 μ_a と減少された散乱係数 $\mu_s' = \mu_s [1 - g]$ により組織での光子の伝播を述べ、ここで、異方性因子 g は、光子が散乱される角度の平均余弦を表す。組織の g の一般的な値は、 $0.9 < g < 1.0$ （前方散乱）。組織での光子の減衰は、以下のとおり、有効減衰係数 μ_{eff} により記述される。

$$\mu_{eff} = \sqrt{3\mu_a(\mu_a + \mu_s')} = \sqrt{3\mu_a[\mu_a + \mu_s(1-g)]} \quad (2)$$

値 μ_{eff} は、散乱測定値から算出可能であり（空間分解拡散反射技術などにより）、 μ_a および μ_s' は、異なる条件の下で μ_{eff} の測定値から導出可能である。また、 μ_a および μ_s' の値の変化は、分析対象物質の濃度など、組織パラメータに関係することがある。

【0048】

光が頻繁な散乱イベントを受ける場合、試料内の光のフルエンスは、以下の式により表される。

$$I = I_0 \exp(-\mu_{eff} z) \quad (3)$$

ここで、 I 、 I_0 、 z は、上記に規定されたものであり、 μ_{eff} は、上記に規定されたものであり、式(1)に規定される μ_t とは異なる。

【0049】

光の可視および近赤外線波長で照射される組織の試料の場合、組織にある散乱材料の大きさは、光の波長に近いものであり、減少された散乱係数 μ_s' は、以下の通りミー理論を用いて表現されてよい。

$$\mu_s' = \mu_s(1-g) = 3.28\pi a^2 \rho (2\pi a n_s / \lambda)^{0.57} (m-1)^{2.09} \quad (4)$$

ここで、

ρ は、体積密度、すなわち単位体積あたりの粒子数を表し、

a は、散乱粒子（例えば、細胞、ミトコンドリア、またはコラーゲン繊維）の半径を表し、

$n_{e,x}$ は、媒体（ECFまたはICF）の屈折率を表し、

$m = (n_{i,n} / n_{e,x})$ は、散乱粒子の屈折率 $n_{i,n}$ と媒体の屈折率 $n_{e,x}$ の比率であり、

λ は、光の波長を表す。

R. Graaff 等の「球状粒子の混合物の減少された光散乱特性：ミー理論の計算から導出された簡単な近似法 (Reduced light-scattering properties for mixtures of spherical particles: a simple approximation derived from Mie calculations)」、Applied Optics、Vol. 31 (1992)、pages 1370-1376を参照されたい。

【0050】

入射光の所与の波長では、式(4)で示されているように、 μ_s' は、散乱粒子の大きさ「 a 」か、または屈折率の比率「 m 」のいずれかと正比例して変化する。散乱粒子の屈折率 $n_{i,n}$ は、比較的一定のままであるため、 μ_s' は、ほとんど $n_{e,x}$ および粒子半径「 a 」により影響される。例えば、グルコースの濃度または他の溶質の濃度が増加すると、ICF/ECFおよび細胞膜間の屈折率の差が縮まることにより組織散乱が減少される。 $n_{e,x}$ の変動は、特定の分析対象物質に特有のものではないが、塩およびタンパク質を含むECFの溶質の全濃度に変化が生じると影響を受ける。 $n_{e,x}$ の値もまた、組織の温度などの生理学的な変動の変化を受けやすい。

【0051】

異なる波長で組織の μ_s 、 μ_s' 、および g を決定することにより、分析対象物質の濃度、細胞の大きさ、および組織の異質性などの組織の物理的および化学的特性に関する情報が得られる。 $\mu_{s,1}$ 、 μ_s' 、および μ_s を決定する方法は

、当業者に知られている。これらの方法の1つは、皮膚組織の拡散反射率を測定することである。拡散反射率の測定では、測定された反射率は、減少された散乱係数 μ_s' 、吸収係数 μ_a 、散乱媒体の屈折率 n_s 、および通常は空気である周囲層の屈折率 n_0 の関数である。

【0052】

吸収係数と散乱係数を測定する別の方法は、空間分解拡散反射率と呼ばれ、この場合、反射率の値は、光収集部位からの光導入部位の距離の関数である。この方法では、試料から再放出された光の強度は、試料に光が導入される部位からいくつかの距離で測定される。一定の条件下で、再放出された光の強度は、以下の関係式により光収集部位からの光導入部位の分離距離に関係する。

$$R(r) = K_0 \cdot [\exp(-\mu_{eff} \cdot r)] / r \quad (5) \text{ または}$$

$$\ln[r \cdot R(r)] = \ln(K_0) - \mu_{eff} \cdot r \quad (6)$$

ここで、 $R(r)$ は、距離 r だけ光導入部位から分離された位置にある光収集部位で試料から再放出された光の強度を表し、

K_0 は、定数である。

所与の測定で、距離の関数である再放出された光の強度 $R(r)$ と、光導入部位と光収集部位との間の分離距離 r を掛け合わせた積の対数は、分離距離 r に対してプロットされてよい。このプロットは、光収集部位から光導入部位の長い分離距離で線形である。この線形領域は、拡散理論制限として知られている。これらの条件下で、線の勾配の絶対値は、有効減衰係数 μ_{eff} である。組織の光学特性を決定する他の方法は、従来技術で示されている。これらの方法には、コリメートされた透過率および周波数ドメイン測定法が含まれる。

【0053】

拡散理論制限外である空間分解拡散反射率測定法において、 $R(r)$ と μ_a と μ_s' の関係を確立するのに有効な方法が、モンテカルロシミュレーションである。この数値反復アルゴリズムでは、他の散乱理論と比較すると必要とされる仮定が最も少ない。

【0054】

本発明は、測定される特性に与える皮膚層の影響を考慮しながら、皮膚境界に

わたって組織の光学特性の測定を行う方法および器具に関する。皮膚境界にわたる組織の光学特性の測定は、皮膚の異なる層の非同質性により悪影響を受ける。従来の方法および装置では、測定される光学特性に及ぼす皮膚組織の複数の層の影響が無視されている。例えば、米国特許第5、057、695号、同第5、551、422号、同第5、676、143号、同第5、492、118号、同第5、419、321号、同第5、632、273号、および同第5、513、642号では、光学測定値に及ぼす皮膚の異なる層の影響に関しては何も述べられておらず、この問題を取り扱う方法または器具に関しては何も開示されていない。他の従来の方法では、広く引き離された光源と光の検出器および深い位置にある組織層をマッピングするための拡散理論アプローチが用いられている。これらの装置は、頭骨、大腿部、または大腕筋などの体質量が大きい部分で動作する。皮膚での血液の循環に関する研究によれば、皮膚の微小循環は、皮膚の表皮表面の下方1~2mmの深さで起こる (I. M. Bravermanの「皮膚微小循環：超微細構造と組織学体系 (The Cutaneous Microcirculation: ultrastructure and microanatomical organization)」、Microcirculation、Vol. 4 (1997)、pages 329-340)。したがって、皮膚表面付近の光学特性を測定することにより、皮膚表面付近にある組織の代謝産物の濃度に及ぼす血液循環の影響に関する有益な情報が得られる。また、レーザドップラー流量計により皮膚表面付近の血液循環の研究によれば、レーザドップラー流量計は、末梢循環系の病気を診断するのに有効なツールである。

【0055】

図1Aおよび図1Bに示されているように、本発明の装置100は、所定の光導入部位102を通して組織内に光を導入するための手段を備える。光は、照射要素104により導入される。光導入部位102から僅かな距離の位置に、集光要素108からなる複数の光収集部位106が設けられており、これらの集光要素は、1つまたはそれ以上の検出器 (図示せず) で再放出された光の強度を測定するために、組織から再放出された光を収集する。光導入部位102で光を供給するための光源 (図示せず) は、焦点を合わせた光ビームか、コリメートされた

光ビームか、または表面に取り付けた発光ダイオードや皮膚と接触させたレーザダイオードであってよい。他の光源が使用されてもよい。さらに、光源は光導入部位102から離れた位置にあつてよく、この場合、離れた位置にある光源から光を運ぶのにファイバの先端が用いられてよい。再放出された光は、光導入部位102から異なる距離に位置するいくつかの部位で収集され、収集された光の強度を測定する1つまたはそれ以上の検出器の方向に向けられる。再放出された光は、いくつかの手段のうちのどの手段を用いても収集可能である。再放出された光を収集するこれらの手段の代表的な例は、皮膚と接触させたファイバおよび光導入部位から所定の距離にある孔付きマスクを含むが、これらに限定されるものではない。したがって、収集された光は、荷電結合デバイス(CCD)カメラや、皮膚と接触させた一連のフォトダイオード、または一次元または二次元フォトダイオードアレイや、あらゆる他の適切なタイプの検出器に結像されてよい。

【0056】

前述の記載は、単一の光導入部位と集光要素からなる複数の光収集部位に主に焦点をあてたものであったが、代替実施形態では、複数の光導入部位と単一の光収集部位が用いられてよい。単一の光収集部位が光導入部位と置き換わり、距離 $r_1 \sim r_n$ にある光収集部位は、複数の光導入部位で置き換えられる。距離 $r_1 \sim r_n$ の例に関しては、図1Aおよび図1Bを参照されたい。

【0057】

本発明の装置では、光を導入するための部位と光を収集するための部位を近接した間隔で設ける必要がある。したがって、光導入部位と任意の光収集部位との間の最大距離は、10mmより短く、6mmより短いことが好ましく、4mmより短いことがさらに好ましい。光を導入するための部位と光を収集するための部位との最小距離は、媒体での光子の平均自由行程より短いものでなければならない。光子の平均自由行程は、 $1/(\mu_a + \mu_s')$ として規定される。600nm~900nmの波長の光で照射される通常の組織では、光子の平均自由行程は、約0.6mm~約1.2mmの範囲のものである。組織の透過深度は、約0.7mm~約2mmの範囲のものである。したがって、光導入部位と再放出された光が収集される部位との間の最短分離距離は、600マイクロメートルより短い

ものでなければならず、約200マイクロメートル～約400マイクロメートルのものが好ましい。これらの距離は、Kumar等による論文に開示されているものとは対照的なものである。Kumar等は、皮膚表面の構造的影響を避けるために、光導入部位と光収集部位との分離距離を4mmを超える長さにすることを推奨している。G. Kumar、J. M. Schmittの「生体組織の近赤外線分光学の光学プローブ形状 (Optical probe geometry for near-infrared spectroscopy of biological tissue)」、Applied Optics、Vol. 36 (1997)、pages 2286～2293を参照されたい。

【0058】

本発明の好適な実施形態の別の特徴は、単一の光導入部位の場合に、光収集部位のそれぞれに2つまたはそれ以上の集光要素がある点である。同様に、単一の光収集部位の場合は、光導入部位のそれぞれに2つまたはそれ以上の光導入要素がある。複数の光収集部位が複数の集光要素からなる実施形態を以下に記載するが、要素間の距離の関係は、複数の光導入部位が複数の照射要素からなる実施形態にも当てはまる。それぞれの光収集部位での集光要素は、互いに非常に近接している。それぞれの光収集部位での集光要素は、光導入部位に非常に近接しているか、光導入部位付近か、または光導入部位からかなり離れているかのいずれかにある距離に及ぶように配設される。図1Aおよび図1Bは、光導入部位および光収集部位の略図的な配置を示す。光ファイバであってよい集光要素は、互いに隣接する、すなわち、互いにほとんど接触しあうことが好ましく、または集光要素の断面の長さ寸法よりも通常短いものである非常に短い距離だけ引き離されている。また、集光要素は、3つまたはそれ以上にグループ化して配設されてよい。所与の光収集部位にある集光要素は、互いに非常に近接しており、他の光収集部位にある集光要素から十分に分離されている。

【0059】

集光要素は、非反射プラスチックハウジングまたは非反射金属ハウジングなどの構造体に配設されて、散乱光が皮膚表面に再入射する確率を下げてもよい。この代わりとして、透明なプラスチックホルダに取り付けた光ファイバのセットを使

用して、皮膚から再放出された光の方向を変えてよい。集光要素は、ハウジングの穿孔に配設されてよい。本発明の光学器具の好適な構造に、光ファイバを六角形の稠密なファイバ束に配設する構造がある。ファイバのうち照射用に使用されるものもあれば、光の収集用に使用されるものもある。他のファイバを使用して、非反射中空円錐体のような光トラップに皮膚の表面から散乱された光の方向を変えて、組織の表面に再度導入するのを防止してよい。

【0060】

拡散反射光は、光導入部位と光収集部位との間の距離の関数として、それぞれの波長で測定される。信号は、光源の変動やファイバスループットのばらつきに対して増幅され修正される。修正された信号は、試料の吸収係数と散乱係数を算出するために使用される。

【0061】

吸収係数と散乱係数は、本発明の装置の出力と、モンテカルロ法によるモデリングと、較正手順から決定可能である。較正は、知られている光学特性をもつ材料のセットの空間分解拡散反射率の値を決定することにより実行されてよい。これらの材料は、組織を想定したファントムとして知られている。これらには、IntralipidTM (Pharmacia、ノースカロライナ州クレートン) およびLiposynTM (Abbott Laboratories、イリノイ州ノースシカゴ) などの脂質懸濁液が含まれる。脂質懸濁液は、知られている散乱係数の値をもつ懸濁液を生成するように希釈される。有色化合物、ヘモグロビン、または血液が懸濁液に添加されて、異なる吸収係数の値を生成する。この代わりとして、有色色素を含有するプラスチックロッドやシートが使用されてよい。また、オパールガラスなどの研磨された散乱ガラス片を用いて、吸収係数と散乱係数の参照値を生成してよい。これらのファントムの吸収係数と散乱係数は、通常、独立した標準的な光学方法により決定される。

【0062】

μ_a および μ_s の知られている値をもつ一連のファントムの空間分解拡散反射率の値 $R(r_1)$ 、 $R(r_2)$ 、 $R(r_3)$ 、...、 $R(r_n)$ を測定することにより、実験用の較正表が作成可能である。空間分解拡散反射率の値を求め

た後、組織を想定したファントムの吸収係数と散乱係数の対のそれぞれに対して、1つの軸（Y軸）上の測定された反射率の値の大きさと、X軸上の測定された反射率の値の対応する勾配（ $\delta R / \delta r$ ）との1つの関数をプロットする。同じ散乱係数をもつプロットにある隣接した点を結ぶことにより、散乱係数曲線のセットが得られる。同じ吸収係数をもつプロットにある隣接した点を結ぶことにより、吸収係数曲線のセットが得られる。所与の散乱係数曲線により、散乱係数が定数である場合の吸収係数の変化の様子が分かる。所与の吸収係数曲線により、吸収係数が定数の場合の散乱係数の変化の様子が分かる。このような較正表の一例に、1つの距離 R_n または $1/R_n$ での反射率と、 R_n/R_m などの比率の関数のプロットがあり、ここで、 R_n および R_m は、光導入部位から2つの異なる距離 r_n および r_m での反射率の値である。

【0063】

二次元グリッドを生成するための好適な方法が、 $1/R_1$ と R_1/R_2 をプロットするステップを含む。 R_1 は、第1の収集位置で再放出された光の強度を表す。この第1の収集位置は、光導入部位から非常に短い距離に位置する。 R_2 は、第2の収集位置で再放出された光の強度を表す。この第2の位置もまた、光導入部位から非常に短い距離に位置する。第1の位置は、第2の位置に隣接している。第1の位置の光導入部位からの距離は、第2の位置の光導入部位からの距離と等しくない。したがって、第1の位置と第2の位置は、所与の光収集部位にある近接した間隔に設けられた集光要素の対の位置である。図1Aに略図的に示されているように、光導入部位に近接して設けられた集光要素は、皮膚表面に近い層に散乱された光子を主に収集し、 $d_{av,1}$ と $d_{av,2}$ との間の平均透過深度を有する。 $1/R_3$ と R_3/R_4 のプロットでは、別の光学パラメータのセットが生じる。 R_3 は、第3の位置で再放出された光の強度を表す。この第3の位置は、第1および第2の位置よりも光導入部位から離れた距離に位置する。 R_4 は、第4の位置で再放出された光の強度を表す。この第4の位置も、第1および第2の位置よりも光導入部位から離れた距離に位置する。第3の位置は、第4の位置に隣接している。第3の位置の光導入部位からの距離は、第4の位置の光導入部位からの距離と等しくない。したがって、第3の位置と第4の位置は、所与の光

収集部位にある近接に間隔を設けた集光要素の対の位置である。図1Aに略図的に示されているように、光導入部位から比較的遠い位置、すなわち第3および第4の位置にある集光要素は、皮膚のより深い層で主に散乱された光子を収集し、それぞれ $d_{1,3}$ 、および $d_{1,4}$ の間の平均透過深度をもつ。このように、光導入部位に比較的近い位置にある集光要素により収集された再放出された光は、数百マイクロメートルの深度に及ぶ主に表面層の光学特性に関する情報を含むのに対して、光導入部位から比較的離れた位置にある集光要素により収集された再放出された光は、1~2ミリメートルの深度に及ぶ主により深い組織層の光学特性に関する情報を含む。2つの層の光学特性は、より近い側と遠い側の光収集部位の両方からの再放出された光に依然として影響を及ぼすことがあり、所与の層に特有の光学パラメータの値を得るために、データの特別な数学的处理が必要になる場合がある。グリッドの形成は、光学パラメータを決定するための唯一の手段ではないことに留意されたい。光学パラメータは、例えば、コンピュータに格納された値の表などの値の表から決定されてよい。

【0064】

光収集部位の置き換え（単一の光導入部位の場合）または光導入部位の置き換え（単一の光収集部位の場合）は、試料にある層の数および各層の厚みに左右される。皮膚組織の試料の場合、皮膚の層の数と各層の厚みは、皮膚科学の分野で正確な報告がなされている。

【0065】

前述した記載は、単一の光導入部位と複数の光収集部位の使用を説明するものであるが、装置の他の構成で同じステップを同等に実行可能である。このような構成の1つは、単一の光収集部位と、光収集部位から適切な距離に分配された複数の光導入部位とを備える。

【0066】

好適な実施形態において、単一の光導入部位の場合には、少なくとも2つの光収集部位が必要とされる。2つを超える数の光収集部位を用いることも可能である。代替実施形態では、単一の光収集部位の場合、少なくとも2つの光導入部位が必要とされる。2つを超える数の光導入部位を用いることも可能である。採用

する実施形態にもよるが、光収集部位の数または光導入部位の数を増やすと、測定の分解能が上がる。性能とコストとのバランスを考慮して、可能な光導入部位または光収集部位の数が決定されてよい。

【0067】

本発明に従って組み立てられた器具は、構成の点で従来の器具とは異なる。従来の器具の場合、組織の散乱係数は、組織の吸収係数よりもかなり大きいものでなければならず、組織における光子の平均自由行程は、光導入部位と光収集部位との間の距離よりもかなり短いものでなければならない。本発明の器具の波長範囲は、吸収係数が散乱係数にほぼ等しいものである範囲を含み、光導入部位から光収集部位までの距離のいくつかは、輸送光子平均自由行程と同じ大きさ程度のものである。したがって、本発明の器具の出力を処理するためには、組織の吸収係数と散乱係数を算出するための拡散理論モデルよりも、モンテカルロシミュレーションモデルが好ましい。

【0068】

例えば、皮膚層などの試料の組織の所与の層にある分析対象物質の濃度は、試料の組織の所与の層の光学パラメータを測定し、測定した光学パラメータを分析対象物質の知られている濃度に対応する光学パラメータと比較することにより決定可能であり、これにより組織層の分析対象物質の濃度を確定できる。分析対象物質の知られている濃度は、予め行った生体内または生体外検査により得られる。予め行った検査結果は、データプロセッサにプログラミングされ、実験から導き出されたアルゴリズムにより分析対象物質の濃度を予測するために使用されてよい。

【0069】

本発明の方法および装置により、皮膚の層状の構造を扱い、皮膚の内側の層の光学特性の決定に及ぼす皮膚の外側の層の影響を解決する。

【0070】

(例)

以下の例は、本発明の装置および方法を例示するものであって、限定を目的としたものではない。

【0071】

例1

図2は、本発明の装置10の実施形態を示すブロック図である。装置10は、光源モジュール12と、分岐型光ファイバ束14と、ヒトとのインタフェースモジュール16と、検出器モジュール18とを備える。光源モジュール12は、Stanford Researchの光チョップで変調されたGilway L1041ランプなどの変調された光源（図示せず）を含む。光源の強度の変動に対して測定値を正規化するために、プリズム、ダイクロイックビームスプリッタなど（図示せず）が、Hamamatsu S-2386-44K 6Cシリコン検出器などの参照検出器（図示せず）に光源モジュール12から出るビームの一部を向けるように使用されてよい。光源モジュール12から出る光の残りは、少なくとも1つの集束レンズ（図示せず）により分岐型ファイバ14の発光源の先端の端部に集束される。減衰器、光ファイバ、および絞りなどのさらなる光学要素（図示せず）が、光源と発光源の先端との間に挿入されてよい。発光源の先端は、光源から出るビームに対して、発光源の先端の場所を調節するための手段を備えるアダプタ（図示せず）に保持されることが好ましい。

【0072】

図3Aおよび図3Bは、分岐型光ファイバ束14を詳細に示す。分岐型光ファイバ束14は、Anhydrous G Low OH VIS-NIR光ファイバから構成されたものである。以下、図3Aを参照すると、分岐型光ファイバ束14は、発光源の先端20と、検出器の先端22と、共通する先端24とを備える。分岐型光ファイバ束14の3つの別々の「先端」または終端部位が、図3Bに示されている。動作中、発光源の先端20は、光源モジュール12内に含まれており、検出器の先端22は、検出器モジュール18内に含まれており、共通する先端24は、ヒトとのインタフェースモジュール16内に含まれている。単一の光ファイバ26が、発光源の先端20から共通する先端24に光を伝達する。6つの光ファイバ28、30、32、34、36、38が、共通する先端24から検出器の先端22まで光を伝達する。

【0073】

共通する先端24は、使用中人体部分に対して配置されるヒトとのインタフェースモジュール16に設置される。図3Bに示されているように、共通する先端24は、発光源の先端20から共通する先端24に光を伝達する光ファイバ26と、組織の試料から再放出された光を収集し、収集された光を検出器の先端22に伝達する6本の光ファイバ28、30、32、34、36、38を備える。

【0074】

光ファイバ28、30、32、34、36、38のそれぞれの一端が、光ファイバ26から徐々に離れた位置にある共通する先端24内に設けられる。図4に、共通する先端24の光ファイバ26の中心と光ファイバ28、30、32、34、36、38の中心との間の公称分離距離 r を示す。本発明の重要な態様は、光ファイバ28、30、32、34、36、38がすべて、光ファイバ26から4mm未満、好ましくは2mm未満離れている分離距離 r に設けられることである。以下により詳細に記載するように、このように光ファイバを位置決めすることにより、従来技術で使用される方法と比較すると、精度および正確さが高められる。

【0075】

光ファイバ28、30、32、34、36、38の他端は、図3Bに示されるように、シャッタが各光ファイバを個々に応答させることができる程の間隔をあけて、検出器の先端22内の円の形に配列される。検出器モジュール18は、検出器の先端22を受け、一度に1本の光ファイバから放出される光を検出可能にする回転シャッタ（図示せず）に隣接して検出器の先端22を保持する。シャッタは、先端を6本の光ファイバの位置に固定するための移動止めまたは他の手段を備える。一対の色消しレンズ（直径25mm、焦点距離60mm）が、着目する光ファイバからの光を検出器に集束させる。検出器は、Hamamatsu S-2386-44K 6Cシリコン検出器であった。また、検出器モジュール18は、ダイナミックレンジが大きい増幅器およびロックイン増幅器などの適切な電子信号処理手段も備える。この代わりとして、6本の光ファイバの出力は、信号を並列処理するために6つの検出器に向けられてよい。

【0076】

図5は、アルミニウムディスク40、熱電冷却要素42、熱電対44、ヒートシンク46、共通する先端24、およびインタフェースアダプタ48を備える、ヒトとのインタフェースモジュール16を示す。アルミニウムディスクは、分岐型光ファイバ束14の共通する先端24を受け、人体部分に対して共通する先端24を保持する孔50を含む。アルミニウムディスク40（およびディスク40に隣接する組織）の温度は、型番SP1507-01AC（Marlow Industries）などの熱電冷却要素42により制御される。熱電冷却要素42は、型番SE5000-02（Marlow Industries）などの温度制御器／電源により電力が供給される。熱伝達を高めるために、熱電冷却要素42の背面に、ヒートシンク46が設けられる。インタフェースアダプタ48の形状は、人体部分に適合するようなものであり、例えば、筒形、平坦、回転楕円面形、または任意の他の形状のものであってよい。

【0077】

例1に記載する装置は、数人の被験者の前腕から再放出された光の量を測定することにより検査された。表1に、光導入部位から光収集要素までの距離を示す。図4は、集光要素と光導入部位の空間的な配置を示す。いくつかの単純化する仮定で、数人のコーカソイド、東洋人、および地中海人の検体の値 μ_s 、および μ_d が、すべての光ファイバの位置からの空間分解拡散反射信号により、34℃で決定された。いくつかの照射波長での平均値 μ_s 、および μ_d を用いて、これらの被験者の皮膚における光子の輸送平均自由行程を概算した。それらの結果を表2に示す。

【0078】

【表1】

表1

集光要素	光導入部位から集光要素までの距離 (mm)
r_1	0.435
r_2	0.764
r_3	0.899
r_4	1.194
r_5	1.372
r_6	1.816

【0079】

【表2】

表2 ヒト検体の概算平均光学パラメータ

	550nm	590nm	650nm	750nm	800nm	900nm
$(\mu_s + \mu_a)$ (mm ⁻¹)	1.6	1.4	1.1	1.0	0.9	0.8
平均自由行程 (mm)	0.62	0.72	0.88	1.0	1.1	1.2
透過深度 (mm)	0.72	0.92	1.4	1.7	1.9	2.0

このように、概算された平均自由行程は、光導入部位と最も近い位置にある集光要素との間の距離よりも長いものに対して、光導入部位と最も遠い位置にある集光要素との間の距離は、組織における光子の平均自由行程よりも長い。得られた透過深度は、約2.0mm以下のものであった。再放出された光の大部分は、約2mm以下の皮膚の深度で採取された。より浅いまたはより深い透過深度を達成するように、2500nmまでのより長い波長が選択されてよい。

【0080】

例2

この例の方法は、例1に記載した装置で実行された。水中に0.65% IntralipidTM (10% I. V. Fat Emulsionの希釈剤、ノースカロライナ州クレートンのPharmacia社製) からなる脂質乳濁剤を含む懸濁液を使用した。このタイプの懸濁液は、電磁スペクトルの近赤外線領域においてヒトの組織の散乱をシミュレーションするために当業界で使用されているものである。50mL用ポリプロピレン遠心分離機小瓶に懸濁液(45mL)を入れた。小瓶の開口部は、ポリエチレンフィルム(15 μ m厚、 $\mu_a = 0$ 、 $\mu_s' = 0$ 、Cling Wrap、Dow Chemical Company)で密封し、ゴムバンドでそれを適所に固定した。懸濁液を含む小瓶を逆さにして、例1に記載したヒトとのインタフェースモジュール16にある光ファイバ束の最上部に配置し、ポリエチレンフィルムを光ファイバ束に接触させた。光導入部位からの距離の関数としての反射率を決定した。図6Aには、波長590nmでの完全反射曲線が示されており、バルク散乱として示されている。図6Bには、光導入部位に最も近い位置にある2つの集光ファイバにより収集された再放

出光の比率 (R_1 / R_2) と、光導入部位から最も遠い位置にある2つの集光ファイバにより収集された再放出光の比率 (R_5 / R_6) がプロットされている。図6Bにおいて、 R_1 は、照射ファイバからの距離 r_1 で再放出された光の強度である。 R_2 は、照射ファイバからの距離 r_2 で再放出された光の強度である。 R_5 は、照射ファイバからの距離 r_5 で再放出された光の強度である。 R_6 は、照射ファイバからの距離 r_6 で再放出された光の強度である。 r_1 、 r_2 、 r_5 、および r_6 の値は、表1に示されている。光導入部位に最も近い位置にある光ファイバにより収集された再放出光 R_1 および R_2 は、散乱媒体と光学器具（この場合は、ポリエチレンフィルム）とのインタフェースに近い位置で生成された信号を主に表す。光導入部位からより遠い位置にある光ファイバにより収集された再放出光 R_5 および R_6 は、散乱媒体（この場合は、IntralipidTM 懸濁液）のバルクで生成された信号を主に表す。

[0081]

散乱パターンへ及ぼす角質層の影響をシミュレーションするために、散乱中空ポリスチレン粒子を含むポリビニルアルコールのシート（80マイクロメートル厚）（以下、PVAシートと呼ぶ）を、光ファイバ束と逆さにしたカバー付き小瓶との間に追加した。このシートの効果は、角質層をまねて、最外層が散乱媒体のバルクとは異なる吸収および散乱特性を備える層状構造を作ることである。これらのポリビニルアルコールシートについては、W. Steenbergen および F. de Mul の「レーザドップラー血流測定法を研究するための新規の光学組織ファントムおよびその使用 (New optical tissue phantom and its use for studying laser Doppler blood flowmetry)」、SPIE Proceedings、Vol. 3196 (1997)、pages 12-23 に記載されており、その内容全体は参照により本願明細書に組み込まれる。PVAシートの屈折率は1.53であり、PVAシートの厚みは80マイクロメートルであり、散乱の中心は中空ポリスチレン粒子（0.8マイクロメートル）であり、減少された散乱係数は、590nmでの 4.5 mm^{-1} から950nmでの 2.6 mm^{-1} であった。図6Aおよび図6Bに、波長590nmで測定した場合

の散乱層の効果が示されている。PVAシートを追加した結果、層状ファントムの反射率が著しく変化した。この変化は主に値 R_1/R_2 で起こり、値 R_5/R_6 で観察された変化は最小のものであり、これは、 R_5/R_6 が主に、変化を起こさないより深いバルク相との光相互作用を表すためである。

【0082】

光ファイバ束と逆さにしたカバー付き小瓶を覆う第1のPVAシートとの間に、中空ポリスチレン粒子を含むポリビニルアルコールシートの層（80マイクロメートル厚）を挿入した。PVAシートの全厚みは、160マイクロメートルであった。PVAシートの境界面にシリコンオイルを加えて、角質層を想定する層間の屈折率整合を確保する。人体部分が異なると角質層の厚みも異なるため、ポリビニルアルコールシートの第2の層の効果は、さらに厚みをもつ角質層をまねることである。図6Aおよび図6Bに、波長が590nmの場合の散乱層の効果が示されている。第2のPVAシートを追加した結果、層状ファントムの反射率が著しく変化した。表面層との光の相互作用を主に表す値 R_1/R_2 が増加した。表面層の厚みが増すときの、値 R_5/R_6 の変化は最小であった。 R_5/R_6 の比率は主に、バルク散乱媒体との光の相互作用を表す。変化の大きさは、表面層の散乱特性が変化すると、散乱媒体のバルクまたはより深い層の光学特性の測定に及ぼす影響が最小になることを表す。図7Aおよび図7Bに示されているように、同様の効果が900nmで観察される。このように、本発明の器具は、組織を想定したファントムの外面での光学特性の変化を追跡することができる。

【0083】

例3

例2と同様に、本発明の装置および方法を、組織を想定したファントムで検査し、これは、0.65% IntralipidTM 乳濁液と0.012%ニグロシン染料（Eastman Kodak、ニューヨーク州ロチェスター、カタログ番号C3536）からなる脂質乳濁液を含んだ懸濁液からなる。例2の最初の部分に記載したものと同一方法で、液体ファントムを構成した。例2で使用したほぼ非吸収性の純粋な IntralipidTM 懸濁液の代わりに、この青色染料溶液を使用して、ヒト組織の散乱および吸収特性をシミュレーションした。い

くつかの測定波長での染料含有懸濁液の吸収係数を以下に挙げる。

【0084】

【表3】

表3

波長 (nm)	μ_a (mm^{-1})
590	0.2710
650	0.2373
750	0.1438
800	0.1103
900	0.0669

さらに、反射パターンに及ぼす角質層の影響をシミュレーションするために、光ファイバ束と脂質ファントムとの間にPVAシート（80 μ 厚、例2で使用したものと同じもの）を挿入した。角質層の変形を、PVAシートの層を2つ使用して（160 μm 厚）さらにシミュレーションを行い、PVAシートの境界面にシリコンオイルを加えて、角質層を想定した層間の屈折率整合を確保した。

【0085】

590 nmでの空間分解拡散反射率で、角質層を想定したシートの1つまたは2つの層が挿入された場合の反射の大きさが全体的に増加している（図8A）。このような増加は、青色 IntralipidTM 懸濁液の特性と比較した場合、PVAシートの散乱特性が強まり、吸収特性が弱まることにより生じる。さらに、反射曲線は、顕著な曲率の変化を示している。その結果、曲線の傾斜は、光導入部位から短い距離（例えば、 r_1 および r_2 ）の位置で大幅に変化しているのに対して、光導入部位から長い距離（例えば、 r_5 および r_6 ）の位置ではほとんど変化しないままである。表1に、実際の距離を示す。この現象は、図8Bにより明確に示されており、同図にはPVAシート数の関数としての傾斜の変化（ $\text{Ln}(R_i/R_j)$ ）で表示）が描かれている。 R_1/R_2 の大きな変化は、最上層の変化により大幅に影響を受けている。これとは対照的に、 R_5/R_6 の最小の変化は、ファントムのバルク部分の変化しない特性を表す。言い換えれば、光導入部位からより近い距離（ r_1 および r_2 ）の位置での測定は、ファントムの最上層の光学特性を感知するのに有益である。このような測定は、光導入部位からの長い距離（ r_5 および r_6 ）の位置での測定への最上層の寄与が考慮され

る必要がある場合に特に有益である。これは、ファントムの最上層とバルク部分との間の吸収の差がより小さくなる場合、すなわち、最上層をファントムへ追加しても、 R_5 、 R_6 および R_5/R_6 にあまり影響を及ぼさない900 nmの波長で明らかである。しかしながら、図9Aおよび図9Bに示されているように、依然として R_1 、 R_2 および R_1/R_2 において非常に顕著な変化が観察される。

【0086】

例4

本発明の装置および方法をヒト被験者で検査した。光導入部位から異なる距離にある位置で測定された、空間分解拡散反射信号に及ぼす皮膚の外層の吸収および散乱特性の変化の影響を検査するために、以下の実験を行った。コーカソイド被験者の内側左腕の空間分解拡散反射信号を測定した。室温は22℃であり、図5の共通する先端24とアルミニウムディスク40の温度を34℃に設定した。測定開始前に2分間、測定部位の温度を34℃で均衡を保つようにさせた。実験の第1の部分で、被験者の腕で最初に直接測定を行った後、ヒトとのインタフェースモジュール16の共通する先端24と腕との間に挿入したほぼ純粋な吸収層($\mu_a \approx 0$)を用いて別の測定を行った。ほぼ純粋な吸収層は、64 μm 厚で、以下に示す透過率特性をもつポリアクリル材料(Pale Grey #397、ROSCO、コネチカット州スタンフォード)であった。

【0087】

【表4】

表4

波長 (nm)	透過率 (%)
590	67
650	67
750	84
900	>84

図10Aおよび図10Bは、空間分解拡散反射信号の測定に及ぼす最上層の影響を示す。強く吸収する波長590 nmでは、反射曲線の下方シフトがほぼ平行である様子が見られる(図10A)。ほとんど吸収しない波長900 nmでも、

平行なシフトが見られるが、その程度は非常に狭い（図10B）。この例は、最上層での吸収の影響は、 $R(r)$ 曲線を下方にシフトすることであり、すなわち、このような影響を追跡するための好適な検出位置は存在しない。

【0088】

実験の第2の部分で、被験者の腕で最初に直接測定を行った後、腕とヒトとのインタフェースモジュール16の光ファイバ束との間に挿入したほぼ純粋な散乱層を用いて別の測定を行った。この散乱層は、厚みが $81\mu\text{m}$ の白色のベラム紙（カタログ番号3R3525、Xerox、ニューヨーク州ロチェスター）であった。

【0089】

図11Aおよび図11Bは、 590nm （図11A）および 900nm （図11B）の波長で、空間分解拡散反射信号の測定に及ぼす最上層の影響を示す。散乱が波長に対して非特異性のものであるため、両方の波長で観察される空間分解拡散反射信号への最上層の影響は、同様のものであった。光導入部位から長い距離 r_s および r_e の位置よりも、光導入部位から短い距離 r_1 および r_2 の位置の方が、かなり大きいものである $R(r)$ 曲線の曲率変化が見られる。言い換えれば、光導入部位と光収集部位との間の距離が短い位置での $R(r)$ 曲線の傾斜（ R_1/R_2 ）は著しく変化するのに対して、光導入部位と光収集部位との間の距離が長い位置での $R(r)$ 曲線の傾斜（ R_s/R_e ）では、最小の変化しか見られない。

【0090】

実験の第3および最後の部分において、最初に被検者の腕で直接測定を行った後、腕とヒトとのインタフェースモジュール16の光ファイバ束との間に挿入された吸収散乱層を用いて別の測定を行った。この層は、 $71\mu\text{m}$ 厚の淡青色ベラム紙であった。

【0091】

図12Aおよび図12Bは、 590nm （図12A）および 900nm （図12B）の波長で、空間分解拡散反射信号の測定に及ぼす最上層の影響を示す。最上層の吸収および散乱特性により、 $R(r)$ 曲線の著しい下方シフトおよび曲率

変化が観察される。このシフトは、吸収が少ない波長900nmよりもより吸収する波長590nmの方がかなり大きい。しかしながら、曲率変化は両方の波長で同様である。ここでも、光導入部位と光収集部位との間の距離が短い位置での $R(r)$ 曲線の傾斜(R_1/R_2)は著しく変化するのに対して、光導入部位と光収集部位との間の距離が長い位置での $R(r)$ 曲線の傾斜(R_s/R_e)では、最小の変化しか見られない。

【0092】

図13Aおよび図13Bは、光ファイバ束とヒトの前腕との間に付加的な角質層を想定した層を挿入する効果に関して、上述した実験の結果をまとめたものである。最上層の散乱がより高いことによる腕の測定から $R(r)$ 曲線の曲率変化は、光導入部位と光収集部位との間の短い距離 r_1 および r_2 (0.4~0.8mm)で主に起こる。拡散反射率 R_1/R_2 (光導入部位と光収集部位との間の短い距離での $R(r)$ 曲線の傾斜を表す)は、拡散反射率 R_s/R_e (光導入部位と光収集部位との間の長い距離での $R(r)$ 曲線の傾斜を表す)よりも影響を受けやすい。さらに詳しく言えば、腕測定から $R(r)$ 曲線の傾斜の変化に対する感受性の点では、ほぼ純粋な吸収最上層(図13Aおよび図13Bの左側にある棒の対)では、測定距離が短い場合と長い場合との差は区別できないほどであった。短い距離での測定は、純粋な散乱最上層(図13Aおよび図13Bの真中にある棒の対)では、長い距離での測定よりも好ましい。短い距離での測定は、吸収最上層と散乱最上層の両方をもつ層(図13Aおよび図13Bの右側の棒の対)では、長い距離での測定よりも好ましい。

【0093】

例5

図14Aおよび図14Bには、ヒト被検者での検査の別の例がまとめられている。光導入部位から異なる距離で測定した、空間分解拡散反射信号に及ぼす皮膚の外側層の吸収および散乱特性の変化の影響を検査するために、以下の実験を行った。2人のコーカソイド(明るい肌色)の被検者と2人のアフリカ系アメリカ人(暗い肌色)の被検者の内側左腕の空間分解拡散反射値を測定した。室温は22℃であり、図5の共通する先端24とアルミニウムディスク40の温度を34

℃に設定した。測定開始前に2分間、測定部位の温度を34℃で均衡を保つようにさせた。図14Aは、560nmの波長での4人の被検者の前腕背側部の空間分解拡散反射信号を示す。明るい肌色の被検者と暗い肌色の被検者とで、空間分解拡散反射信号の傾斜および大きさに顕著な差が観察された。図14Bは、4人の被検者の比率 R_1/R_2 と比率 R_5/R_6 を示す。4人の検体は、光導入部位と光収集部位との間の長い距離(平均=0.88±0.10)で、近い空間分解拡散反射信号を示した。光導入部位と光収集部位との間の短い距離では、顕著な差が観察された。 $\ln(R_1/R_2)$ ($R(r)$ 曲線の傾斜を表す)の平均は、暗い肌色の検体では1.4、明るい肌色の検体では0.9であった。皮膚の色素含有粒子であるメラノソームは、皮膚の最上層に集中していることが知られている。これらの色素粒子の吸収係数と散乱係数は、角質層および表皮の細胞および繊維と異なる。皮膚の色の差に主に寄与するのは、これらの差である。光導入部位と光収集部位との間の短い距離(<1mm)での測定は、角質層および表皮を含む最上皮膚層に関する情報をさらに備える。逆に、光導入部位と光収集部位との間の長い距離(>1.65mm)での測定は、このような差にあまり影響を受けず、より深い位置にある皮膚層に関する情報に占められている。したがって、皮膚の光学特性を算出し、吸収係数と散乱係数の正確な値を決定するために、皮膚構造内の所与の層を選択することが可能である。光導入部位と光収集部位との間の長い距離でのみ測定した信号を使用すると、検査検体の光学パラメータの値に誤りが生じる。また、光導入部位と光収集部位との間の距離がかなり長いものを使用すると、真皮の光学パラメータとより深い位置にある脂肪質と筋肉層の光学パラメータが混合された複雑なものになる。

【0094】

本発明のさまざまな修正および変形は、本発明の範囲および趣旨から逸脱することなく、当業者に明らかなものであり、本発明は、本願明細書に示す例示的な実施形態に不当に制限されるものではないことを理解されたい。

【図面の簡単な説明】

【図1A】

(1) 光導入部位に対する集光要素の配置と、(2) 光導入部位からの光収集

部位の距離が所与の分離距離にある平均サンプリング深度 d_v を示す略図である。

【図1B】

(1) 光導入部位に対する集光要素の配置と、(2) 光導入部位からの光収集部位の距離が所与の分離距離にある平均サンプリング深度 d_v を示す略図である。

【図2】

本発明の装置のブロック図である。

【図3A】

分岐型光ファイバ束を示す図である。

【図3B】

図3Aの分岐型光ファイバ束の部分を示す一連の図である。

【図4】

集光要素と照明要素との公称分離距離 r を示す図である。

【図5】

ヒト被験者の実験に使用される人体とのインタフェースを示す図である。

【図6A】

角質層を想定した層を含む場合と含まない場合のバルク散乱媒体（脂質乳濁液からなる懸濁液）の 590 nm での空間分解拡散反射信号を示すグラフである。

【図6B】

角質層を想定した層の光学特性の変化に対して、光導入部位と光収集部位との分離距離が異なる 590 nm での空間分解拡散反射信号の傾斜の感度を示すグラフである。

【図7A】

角質層を想定した層を含む場合と含まない場合のバルク散乱媒体（脂質乳濁液からなる懸濁液）の 900 nm での空間分解拡散反射信号を示すグラフである。

【図7B】

角質層を想定した層の光学特性の変化に対して、光導入部位と光収集部位との分離距離が異なる 900 nm の空間分解拡散反射信号の傾斜の感度を示すグラフ

である。

【図8A】

角質層を想定した層を含む場合と含まない場合のバルク散乱媒体（青色染料を付加した脂質乳濁液からなる懸濁液）の590nmでの空間分解拡散反射信号を示すグラフである。

【図8B】

角質層を想定した層の光学特性の変化に対して、光導入部位と光収集部位との分離距離が異なる590nmの空間分解拡散反射信号の傾斜の感度を示すグラフである。

【図9A】

角質層を想定した層を含む場合と含まない場合のバルク散乱媒体（青色染料を付加した脂質乳濁液からなる懸濁液）の900nmでの空間分解拡散反射信号を示すグラフである。

【図9B】

角質層を想定した層の光学特性の変化に対して、光導入部位と光収集部位との分離距離が異なる900nmの空間分解拡散反射信号の傾斜の感度を示すグラフである。

【図10A】

主に吸収特性を備える角質層を想定した層を含む場合と含まない場合のコーカソイド被験者の590nmでの空間分解拡散反射信号を示すグラフである。

【図10B】

主に吸収特性を備える角質層を想定した層を含む場合と含まない場合のコーカソイド被験者の900nmでの空間分解拡散反射信号を示すグラフである。

【図11A】

主に散乱特性を備える角質層を想定した層を含む場合と含まない場合のコーカソイド被験者の590nmでの空間分解拡散反射信号を示すグラフである。

【図11B】

主に散乱特性を備える角質層を想定した層を含む場合と含まない場合のコーカソイド被験者の900nmでの空間分解拡散反射信号を示すグラフである。

【図12A】

主に吸収特性と散乱特性の両方を備える角質層を想定した層を含む場合と含まない場合のコーカソイド被験者の590nmでの空間分解拡散反射信号を示すグラフである。

【図12B】

主に吸収特性と散乱特性の両方を備える角質層を想定した層を含む場合と含まない場合のコーカソイド被験者の900nmでの空間分解拡散反射信号を示すグラフである。

【図13A】

角質層を想定した層の光学特性の変化に対して、光導入部位と光収集部位との分離距離が異なる590nmでの空間分解拡散反射信号の傾斜の感度を示すグラフである。

【図13B】

角質層を想定した層の光学特性の変化に対して、光導入部位と光収集部位との分離距離が異なる900nmでの空間分解拡散反射信号の傾斜の感度を示すグラフである。

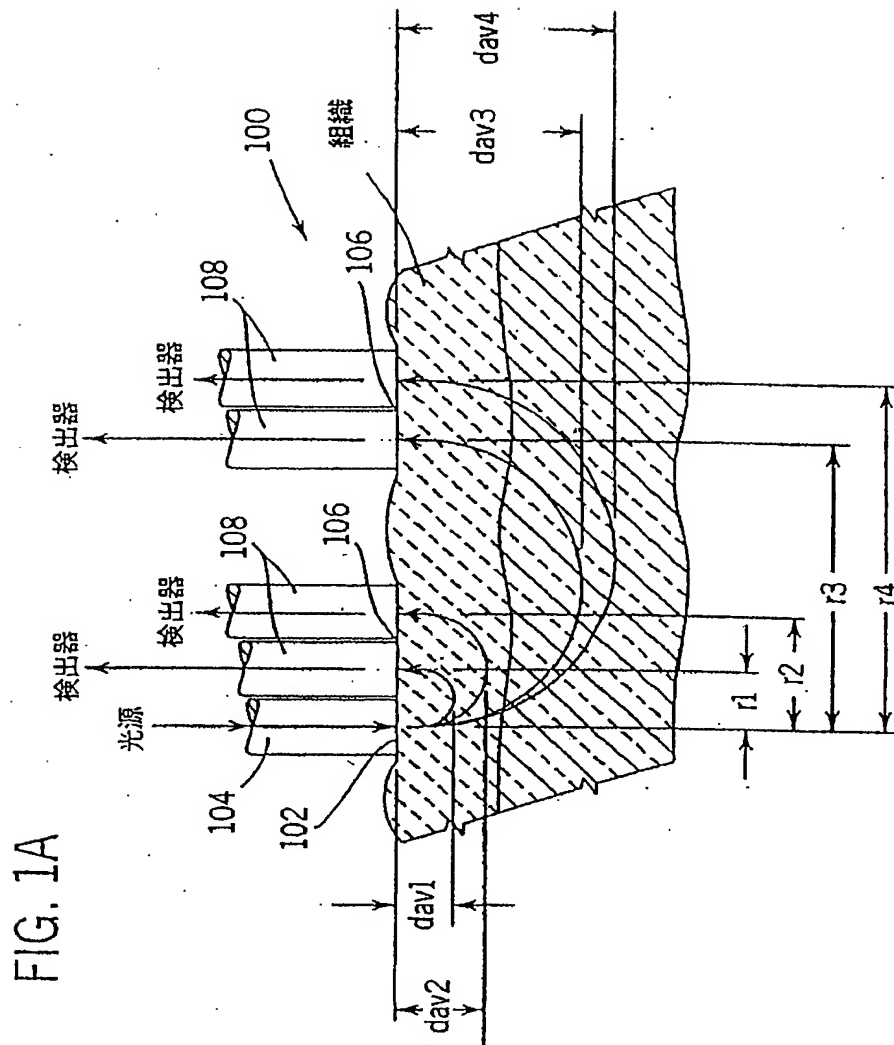
【図14A】

コーカソイド（明るい肌色）とアフリカ系アメリカ人（暗い肌色）の被験者の左腕の590nmでの空間分解拡散反射信号を示すグラフである。

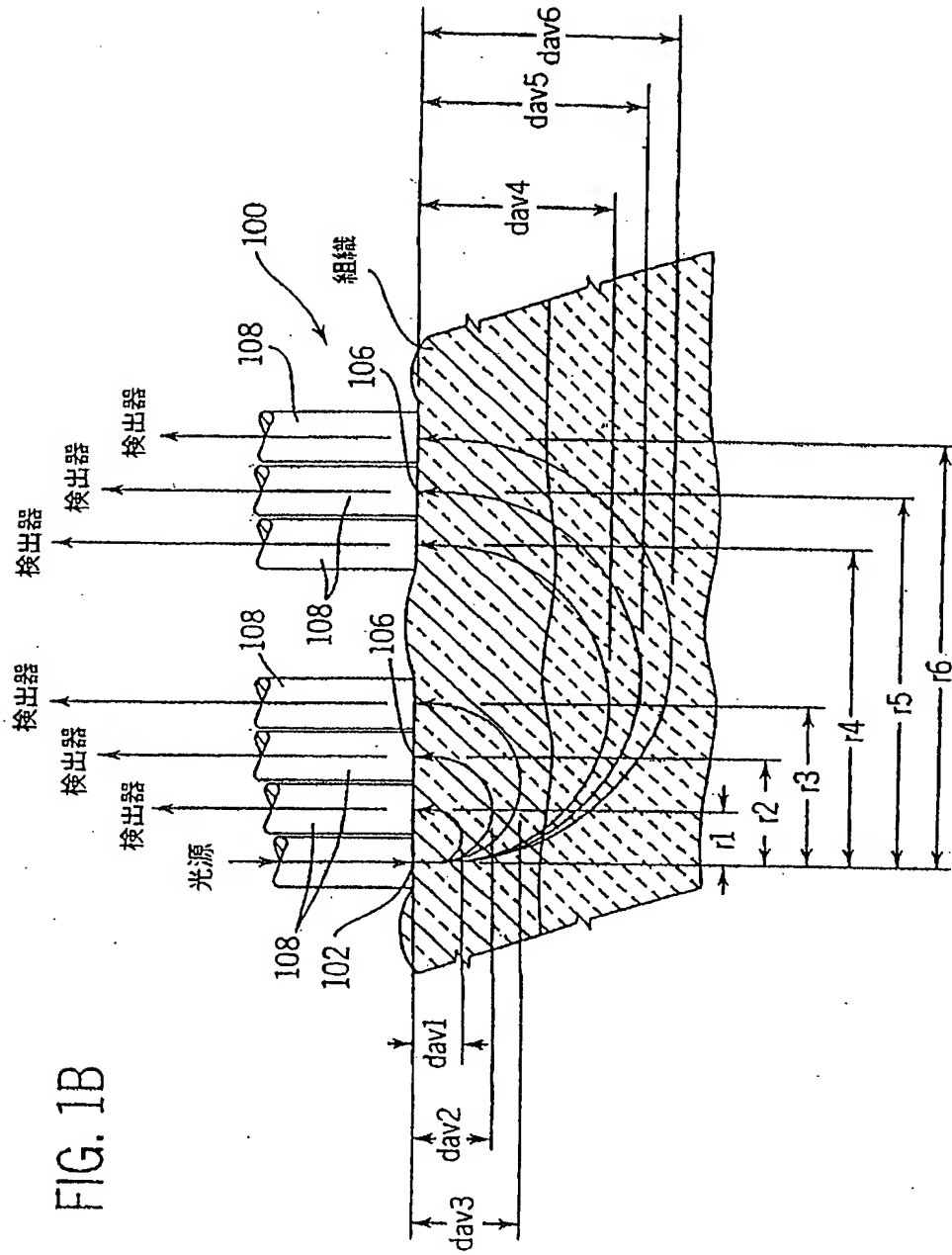
【図14B】

コーカソイド（明るい肌色）とアフリカ系アメリカ人（暗い肌色）の被験者の左腕の最上部皮膚層のメラノソーム含有量の変化に対する、光導入部位と光収集部位との分離距離が異なる590nmでの空間分解拡散反射信号の傾斜の感度を示すグラフである。

【図1A】

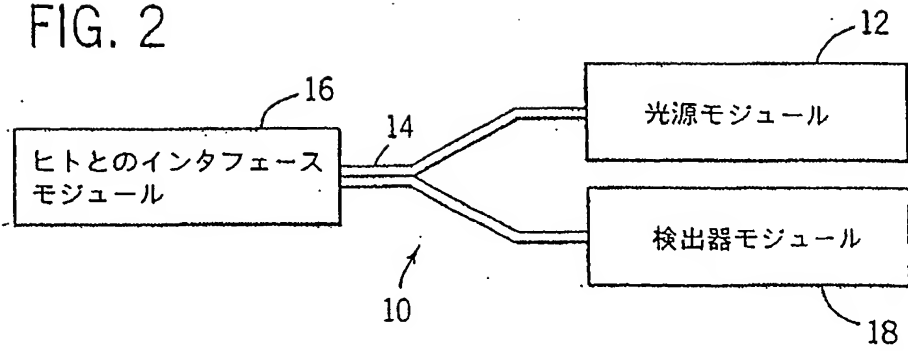


【図1B】

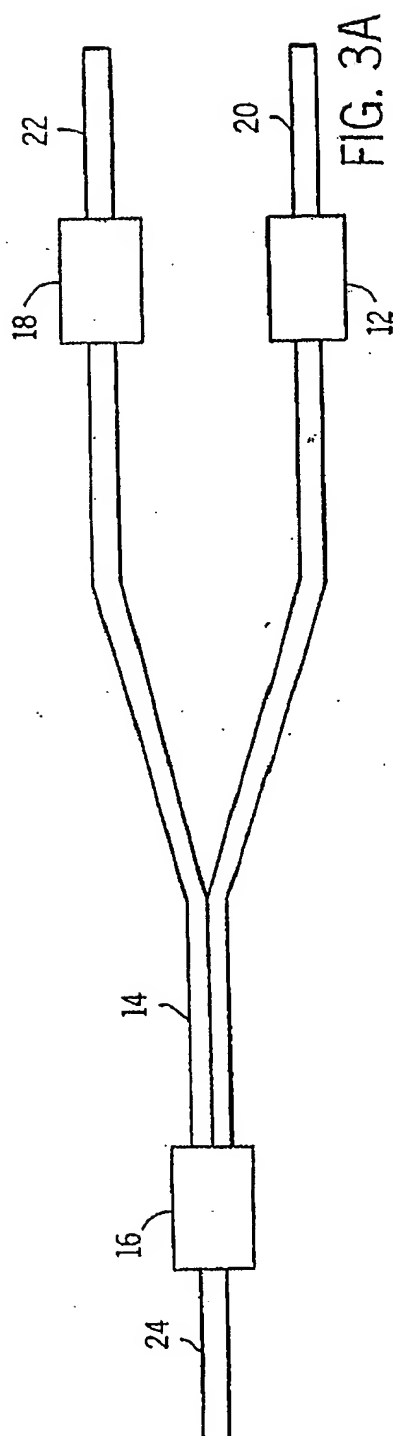


【図2】

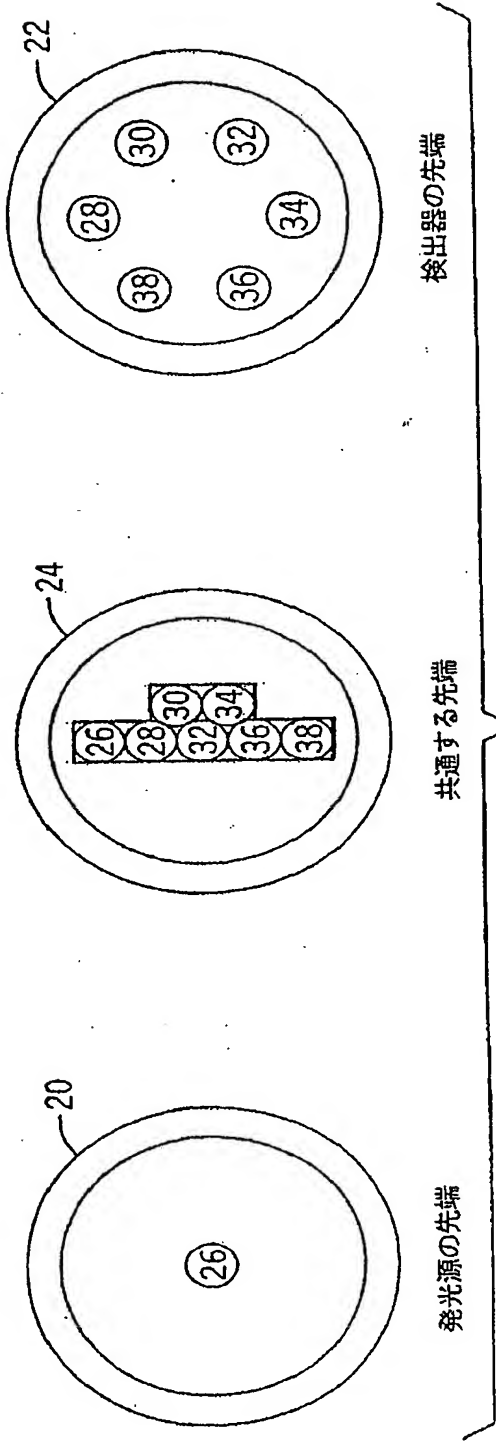
FIG. 2



【図3A】

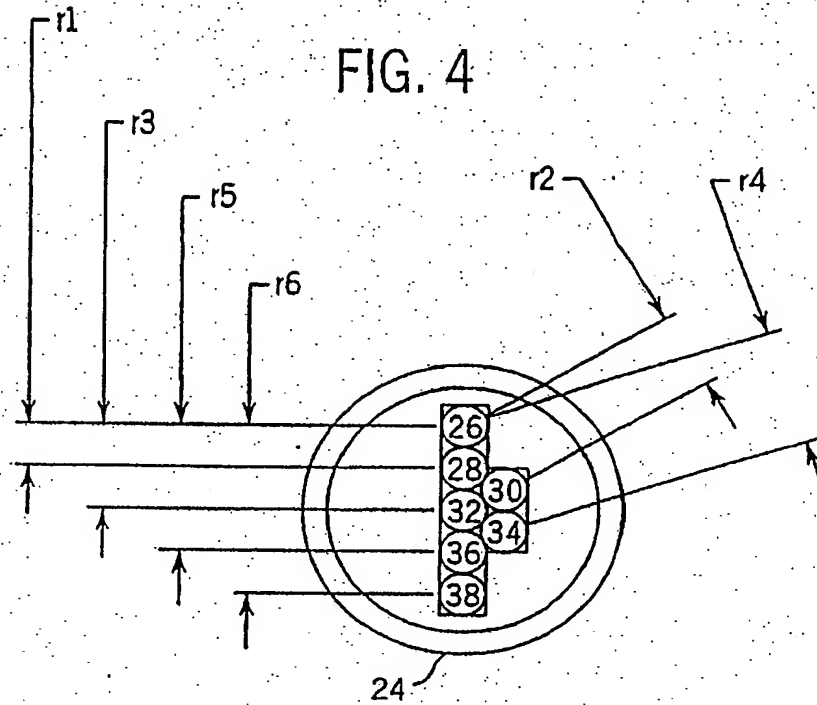


【図3B】



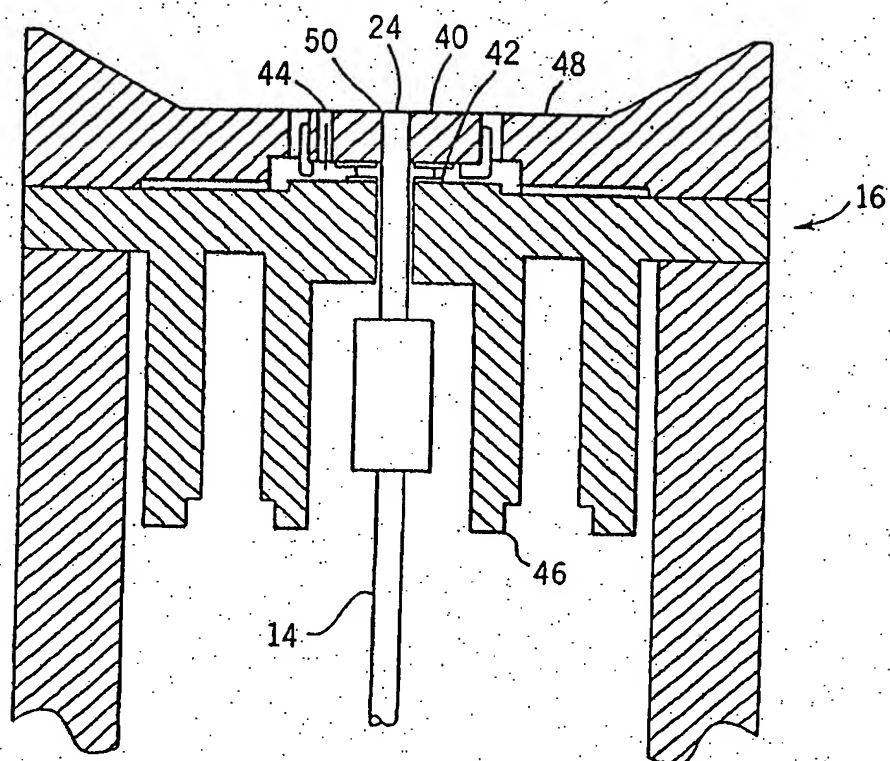
【図4】

FIG. 4



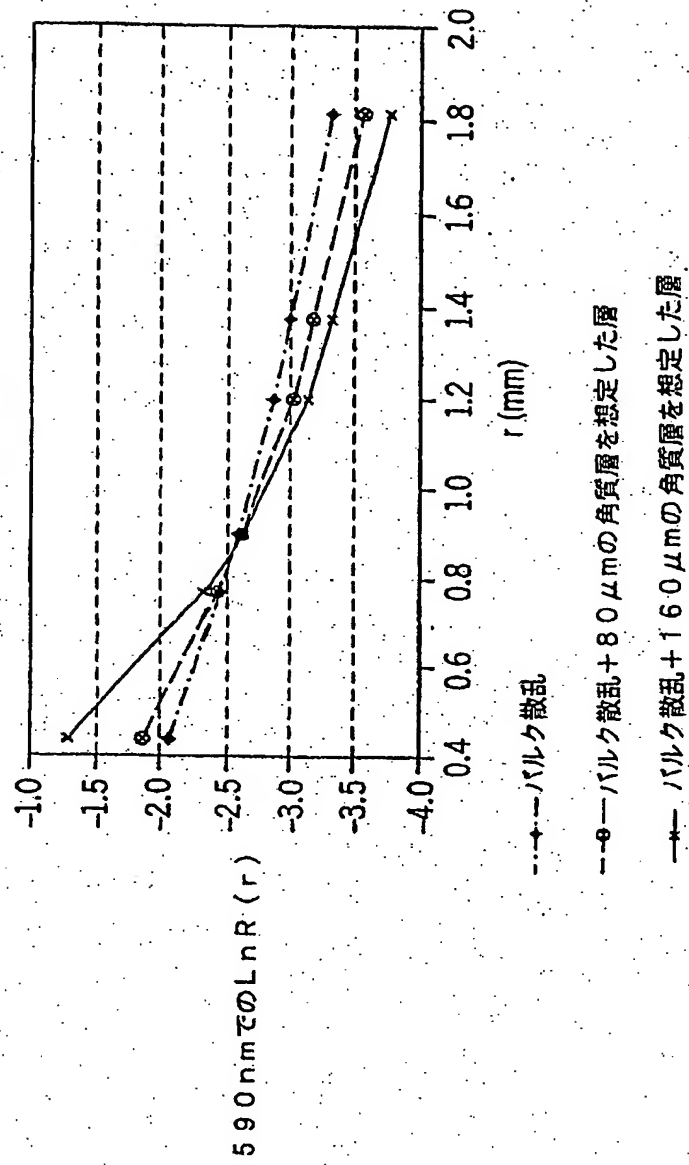
【図5】

FIG. 5



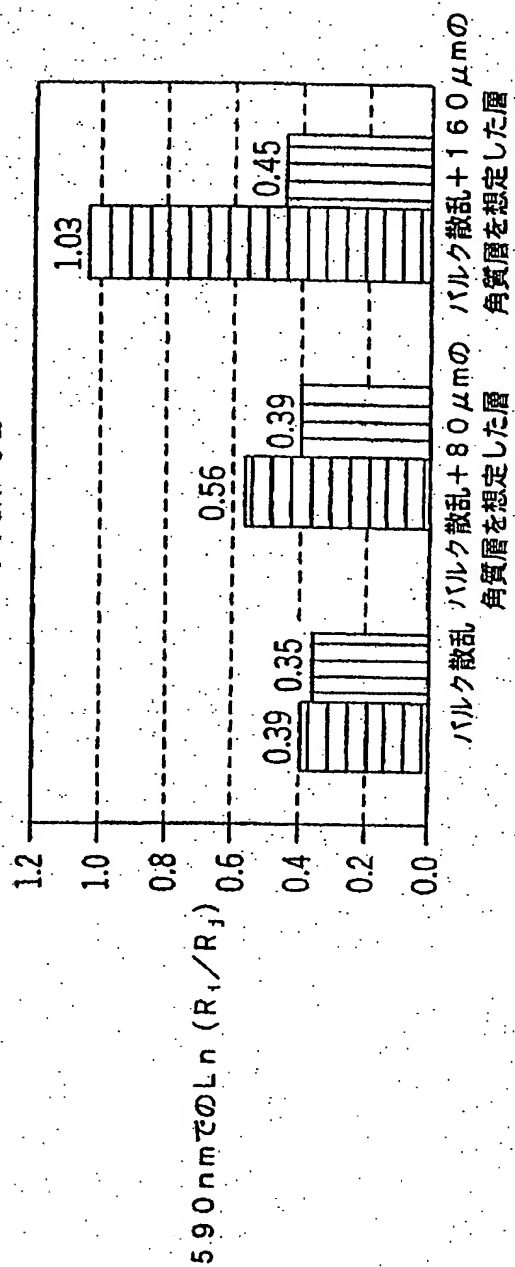
【図6A】

FIG. 6A



【図 6 B】

FIG. 6B

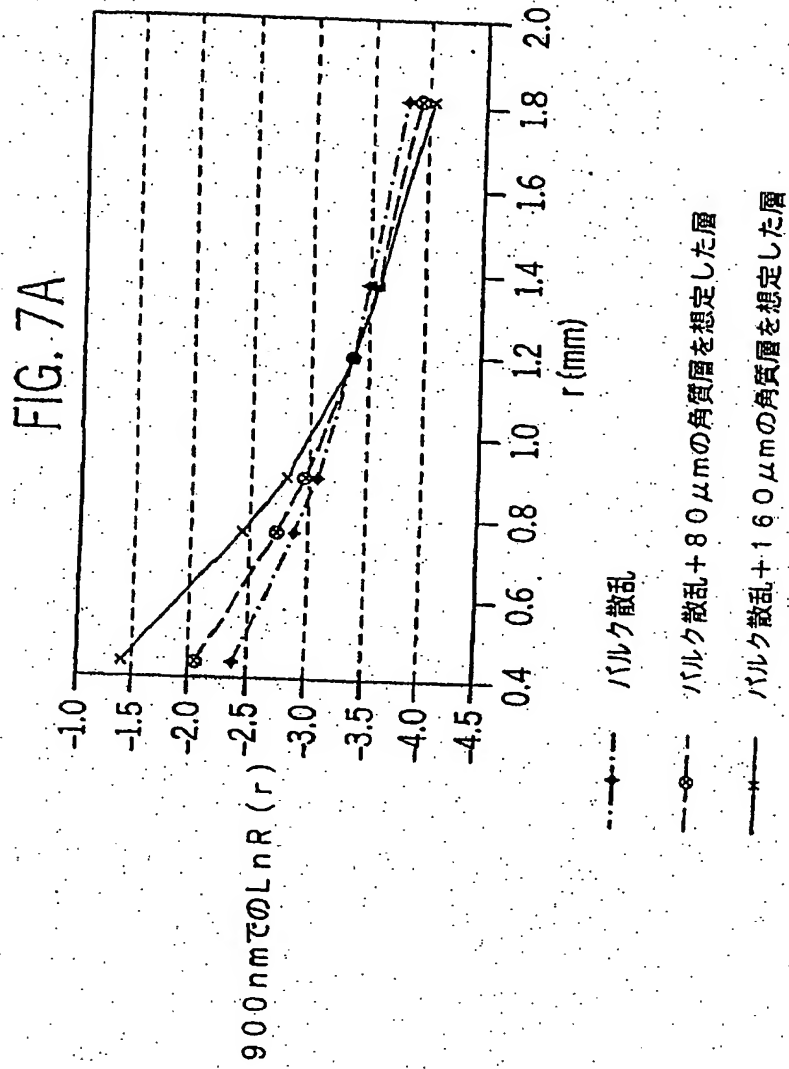


(61)

特表2003-510556

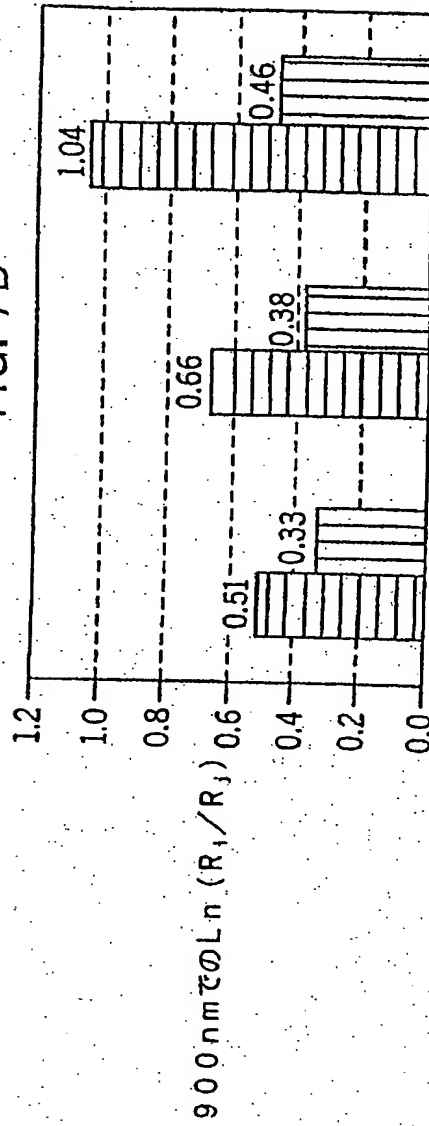
$\text{Ln}(R_1/R_2)$
 $\text{Ln}(R_5/R_6)$

【図7A】



【図7B】

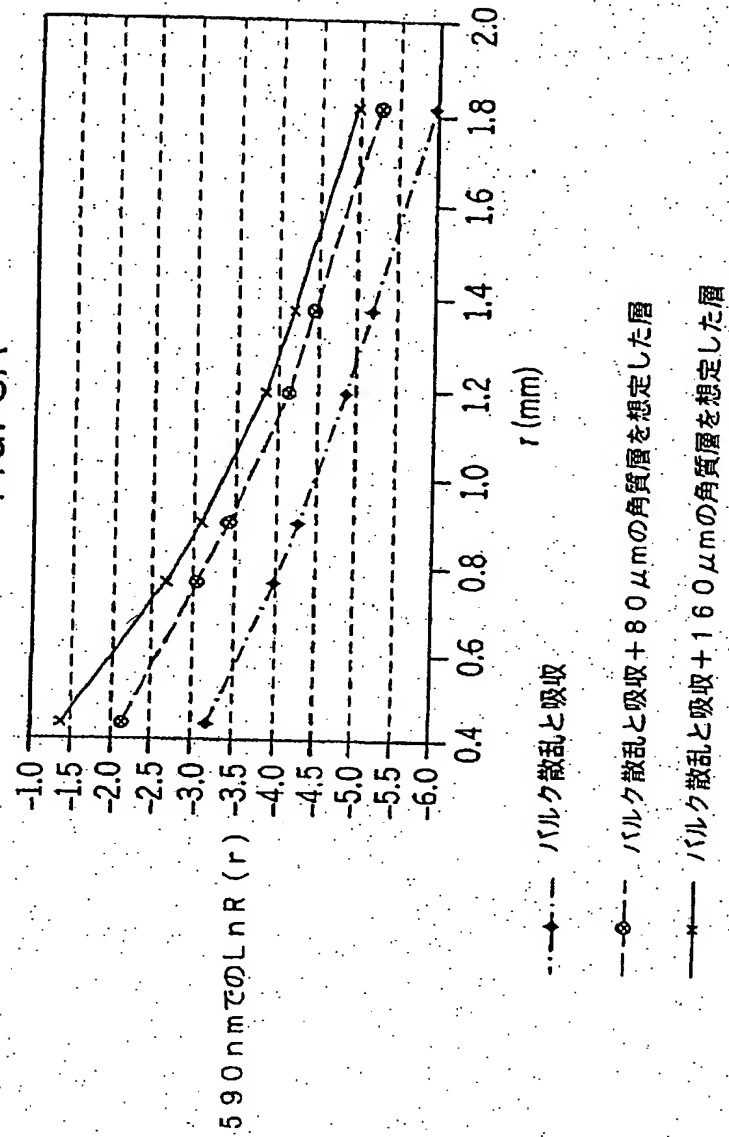
FIG. 7B



$\text{Ln}(R_1/R_2)$
 $\text{Ln}(R_5/R_6)$

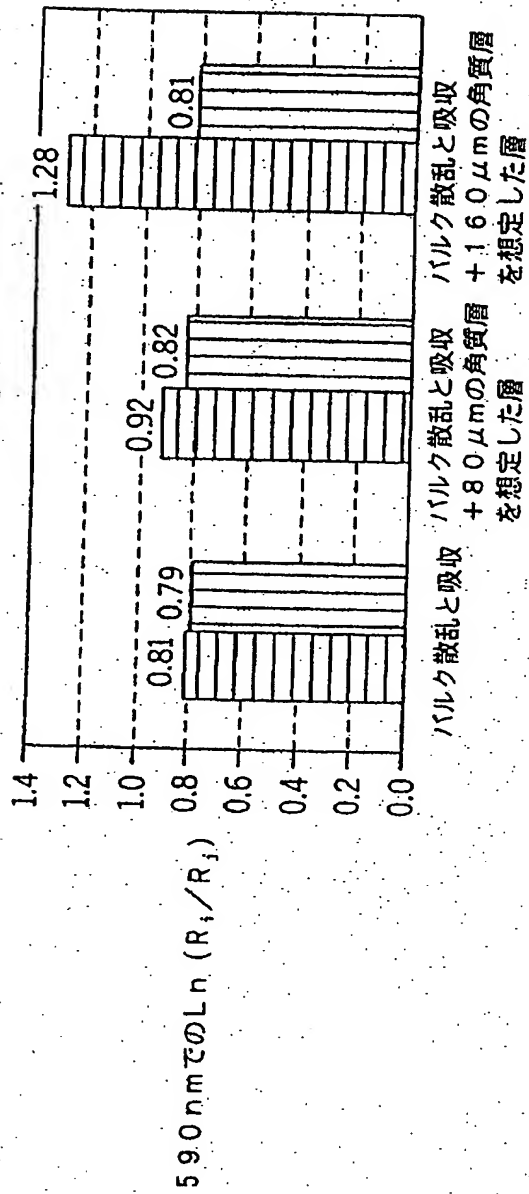
【図8A】

FIG. 8A



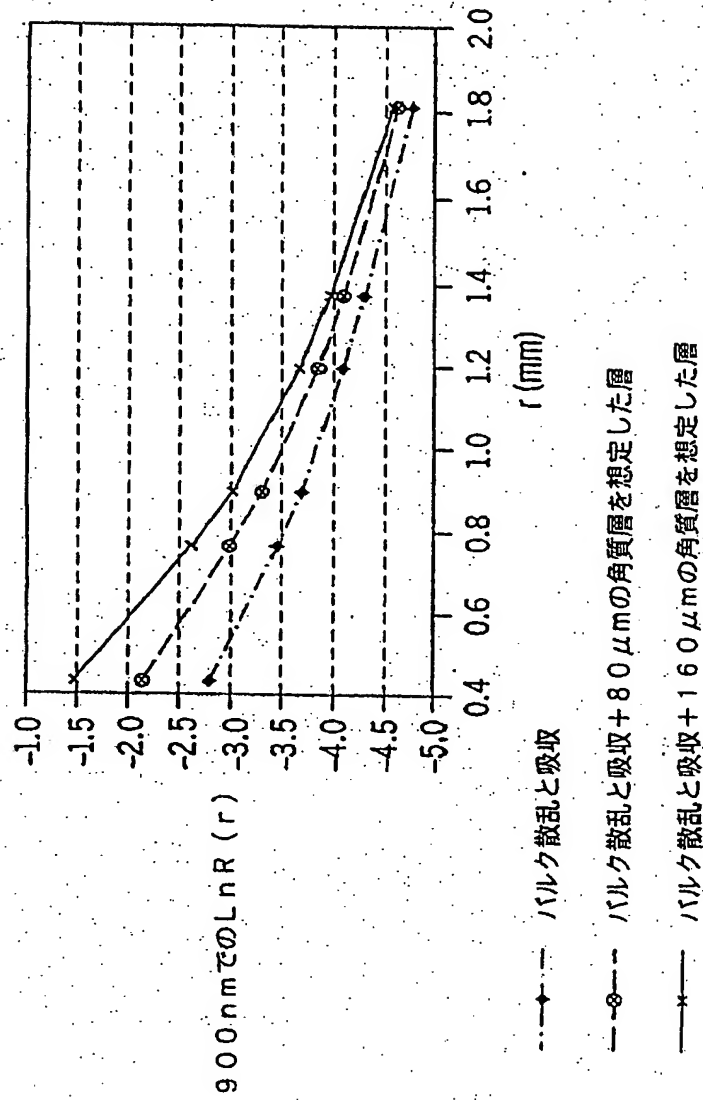
【図8B】

FIG. 8B



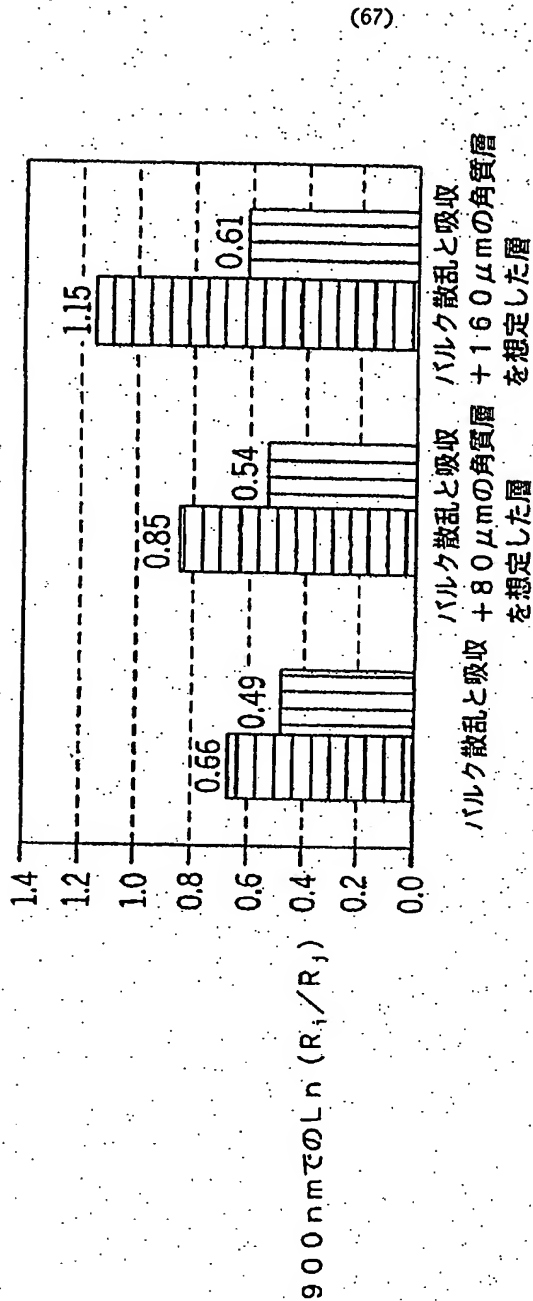
【図9A】

FIG. 9A



【図 9 B】

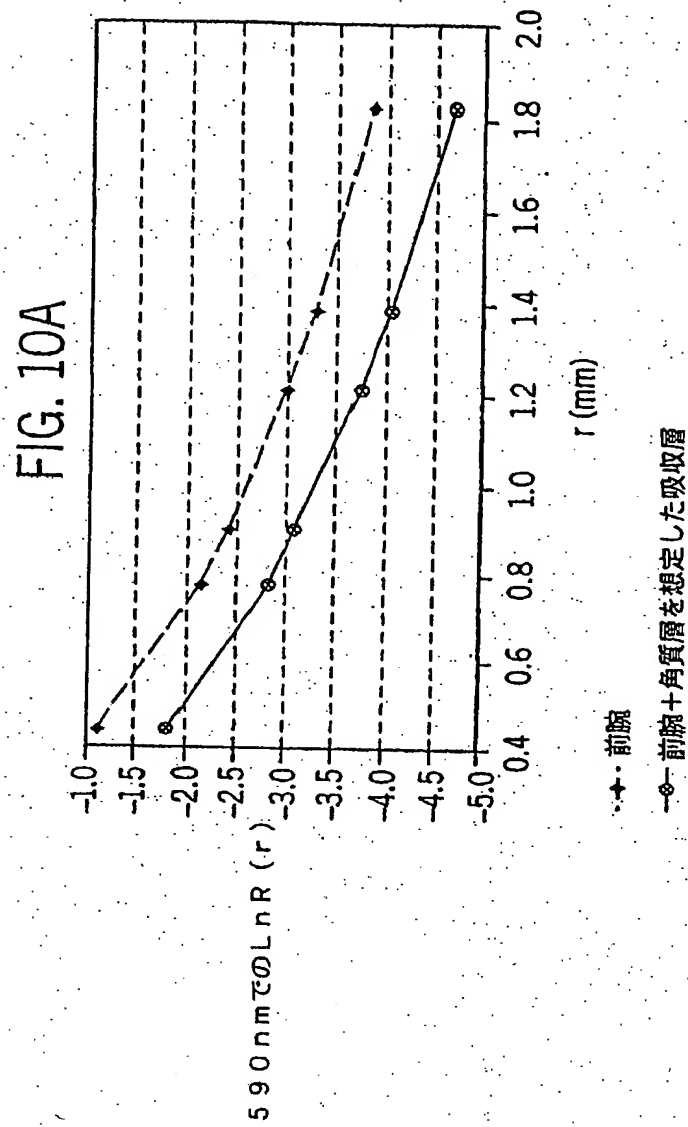
FIG. 9B



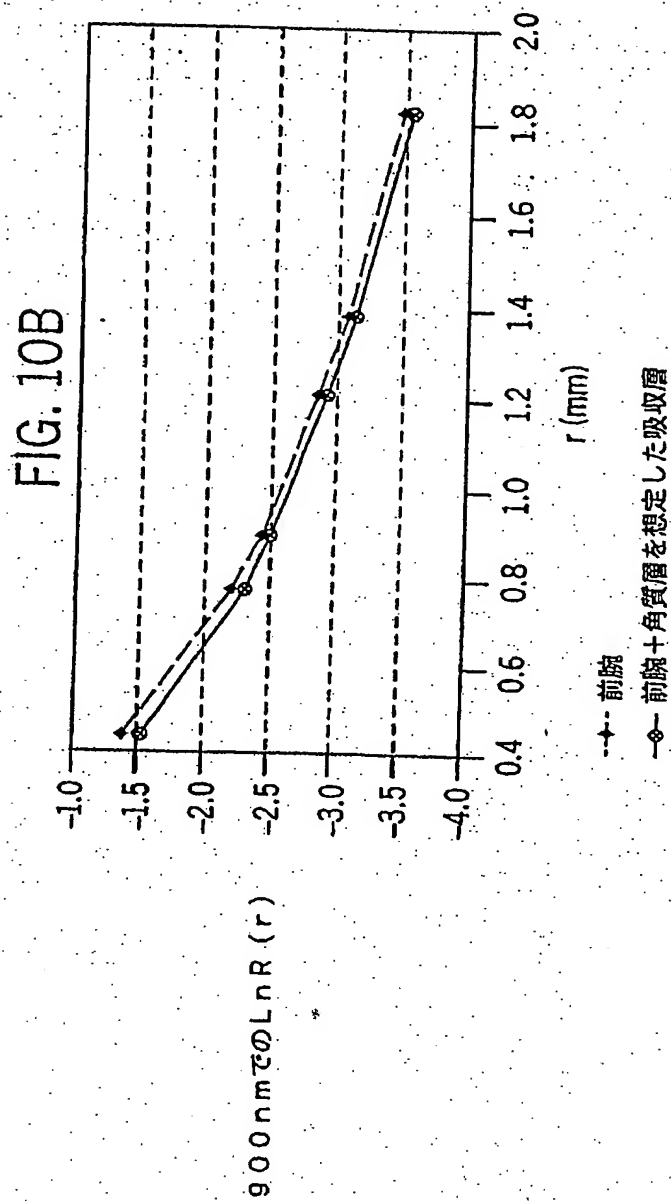
特表2003-510556

$\text{Ln}(R_1/R_2)$
 $\text{Ln}(R_5/R_6)$

【図10A】

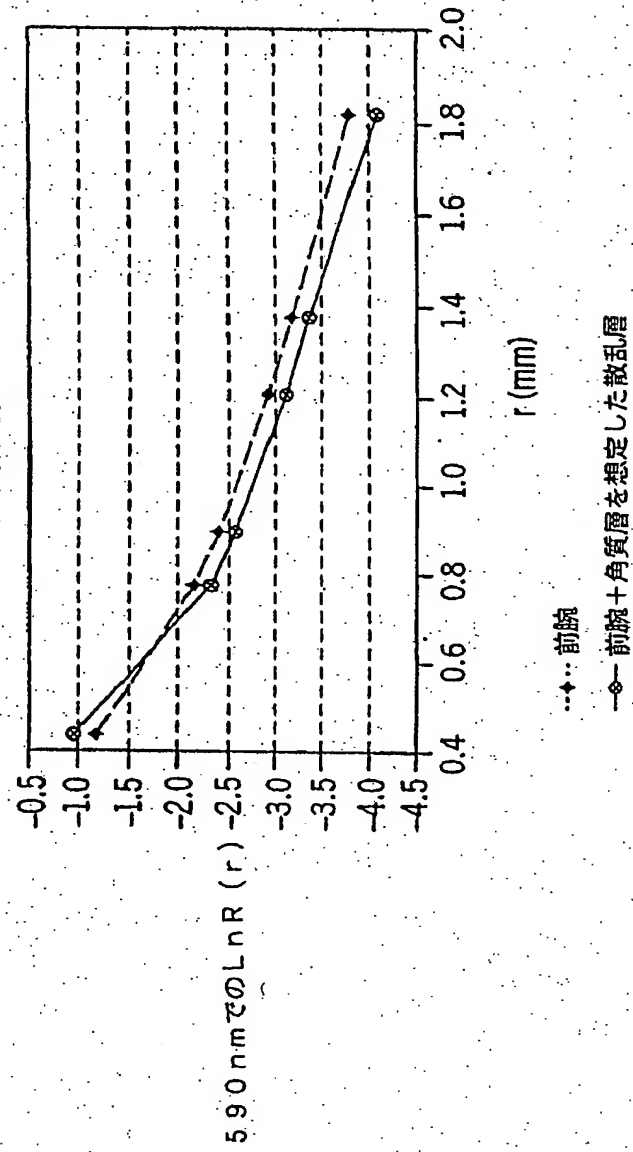


【図10B】



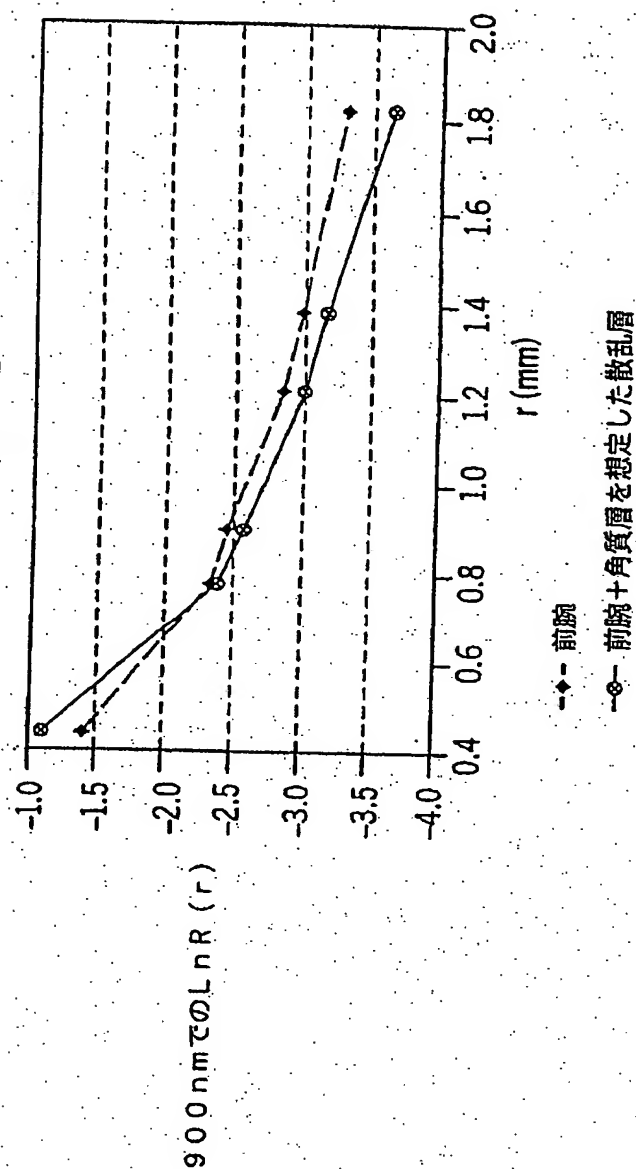
【図11A】

FIG. 11A



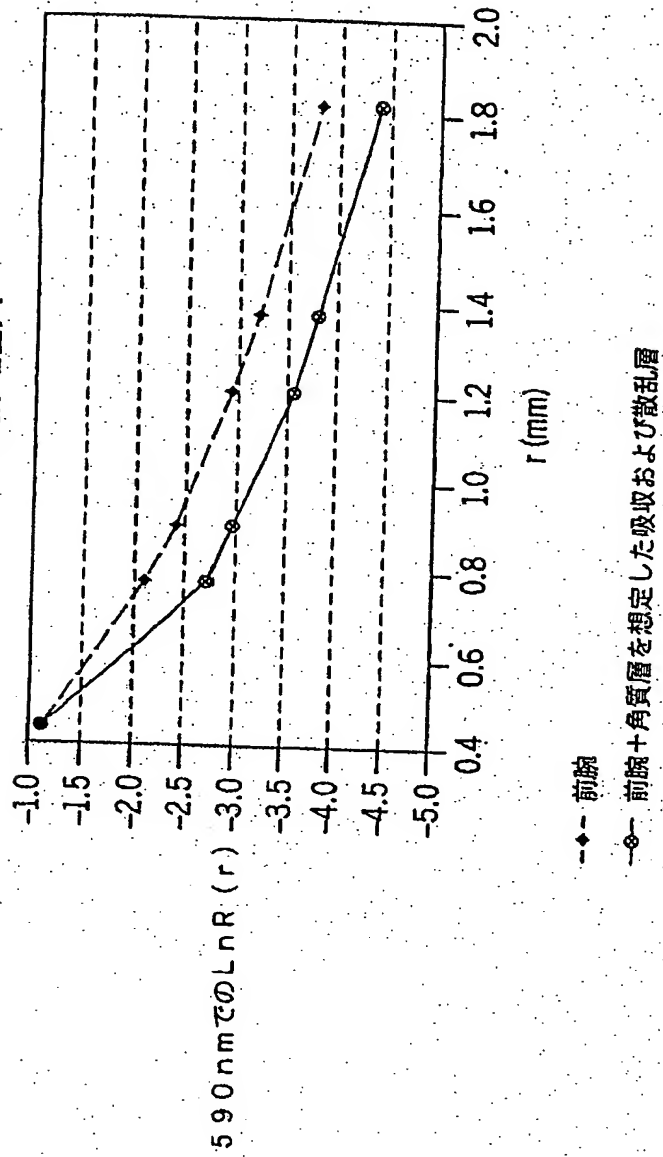
【図11B】

FIG. 11B

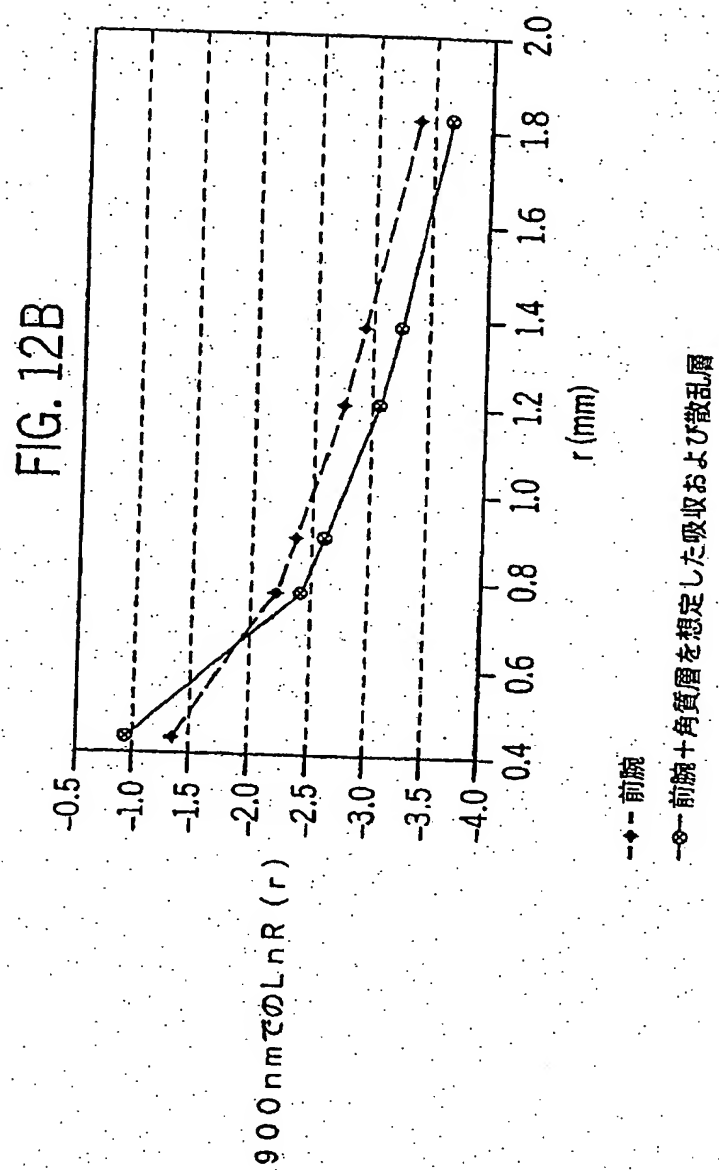


【図12A】

FIG. 12A

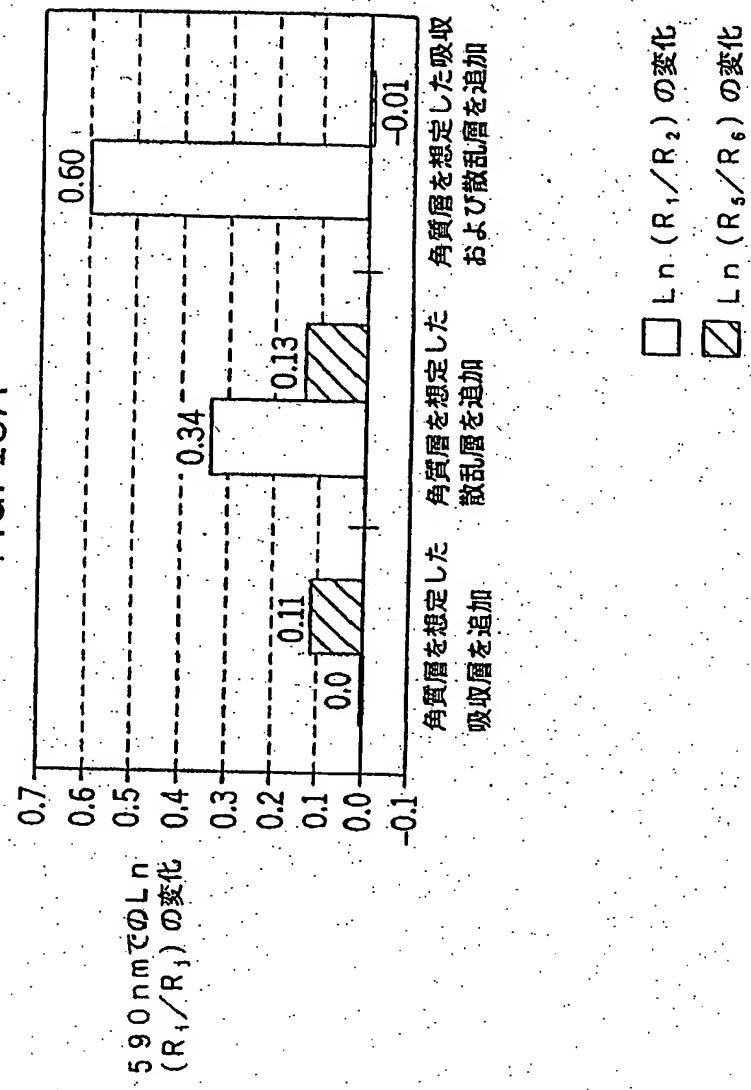


【図12B】



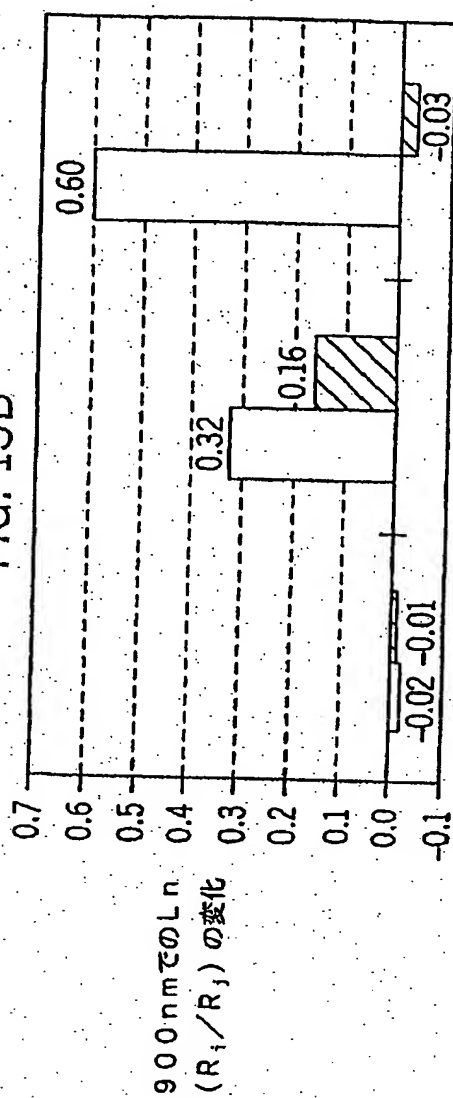
【図13A】

FIG. 13A



【図13B】

FIG. 13B

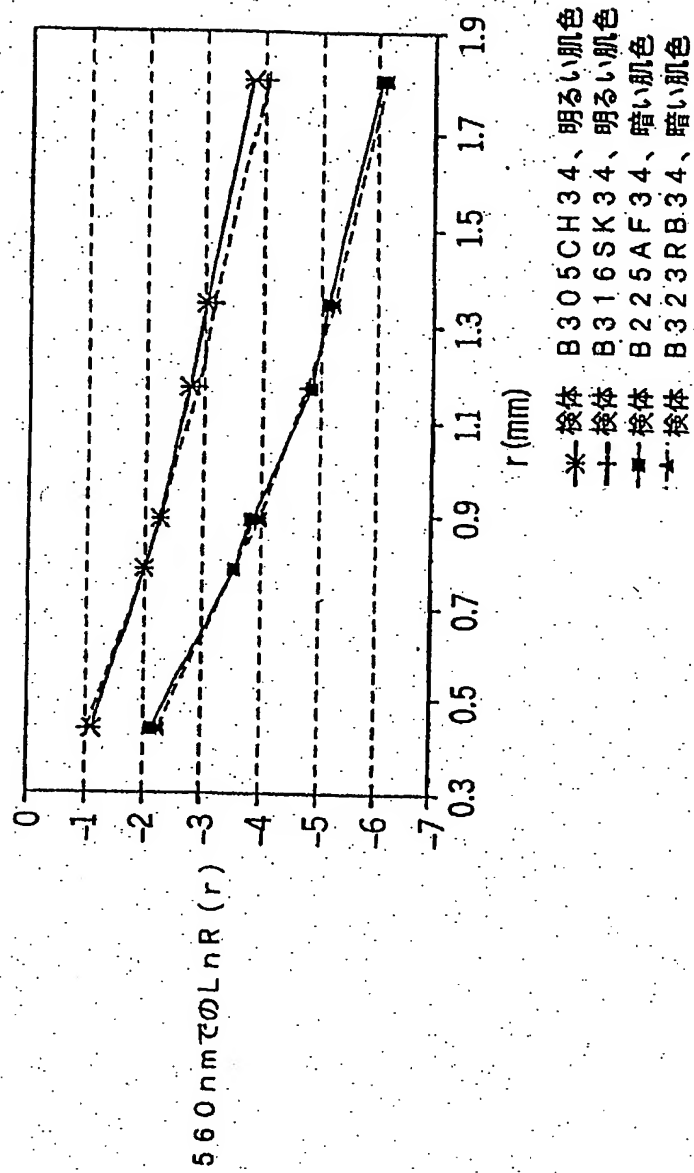


角質層を想定した 角質層を想定した 角質層を想定した吸収
 吸収層を追加 散乱層を追加 および散乱層を追加

□ $\ln(R_1/R_2)$ の変化
 ▨ $\ln(R_5/R_6)$ の変化

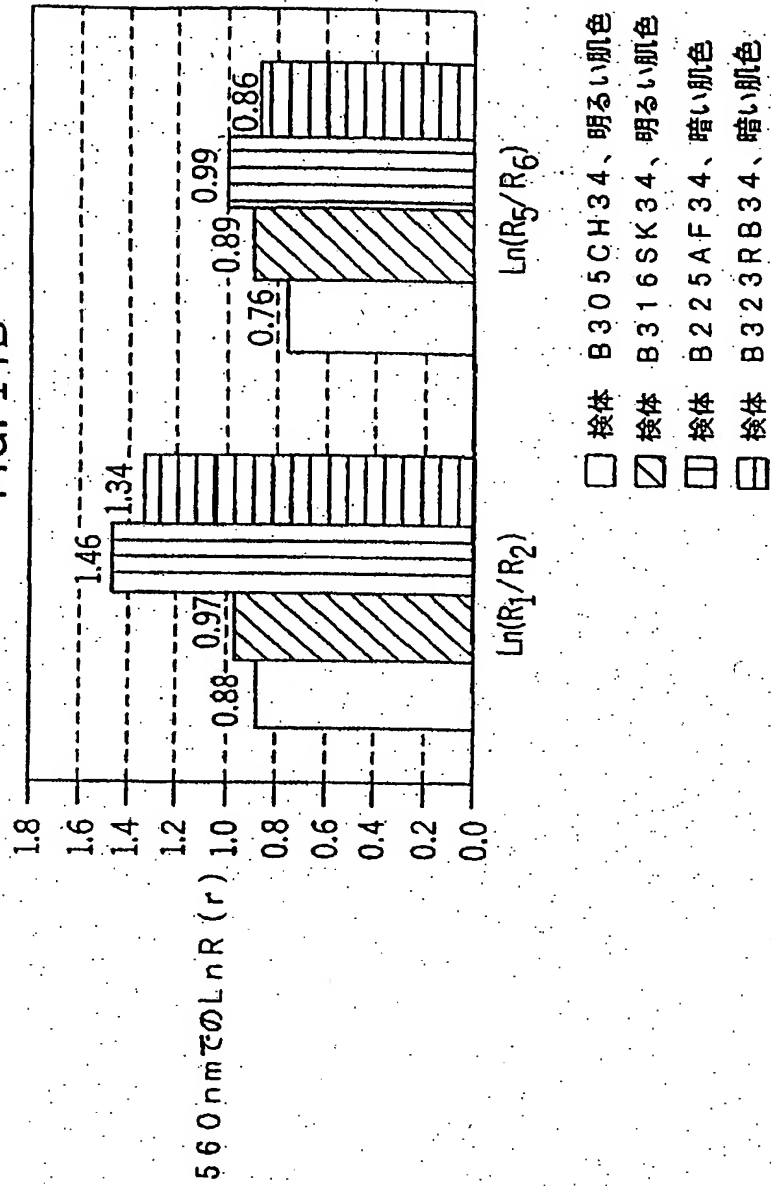
【図14A】

FIG. 14A



【図14B】

FIG. 14B



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US 99/26687	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61B5/00 G01N21/31 G01N21/25 G01N21/47	
According to International Patent Classification (IPC) into both national classification and IPC	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61B G01N	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.
X	EP 0 843 986 A (MATSUSHITA ELECTRIC WORKS LTD) 27 May 1998 (1998-05-27) page 6, line 6-23; figures 11-17 page 10, line 17 -page 12, line 19
Y	1-6, 12-16 7-11, 17-23, 25, 27, 28, 36, 39
X	US 5 490 506 A (TAKATANI SETSUO ET AL) 13 February 1996 (1996-02-13)
Y	1, 12, 24, 26, 29, 35, 37, 38 25, 27, 28, 30-34, 36, 39-46
	column 4, line 2 -column 5, line 27; figures 1, 2, 4, 5 column 7, line 10 -column 8, line 24 -/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are filed in the continuation of box C.	
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.	
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specification) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 23 March 2000	Date of mailing of the international search report 03/04/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5010 Patentstr. 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 6000 Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Casse, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 99/26687

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TSUCHIYA Y ET AL: "Quantitation of absorbing substances in turbid media such as human tissues based on the microscopic Beer-Lambert law" OPTICS COMMUNICATIONS,NL,NORTH-HOLLAND PUBLISHING CO. AMSTERDAM, vol. 144, no. 4-6, 15 December 1997 (1997-12-15), pages 269-280, XP004098881 ISSN: 0030-4018 whole document	7-11, 17-23, 30-34, 40-46
Y	EP 0 627 619 A (HAMANATSU PHOTONICS KK) 7 December 1994 (1994-12-07) page 5, line 51 -page 9, line 42; figures 4,8 page 10, line 42 -page 11, line 51	7-11, 17-23, 30-34, 40-46
Y	US 5 632 273 A (SUZUKI SUSUMU) 27 May 1997 (1997-05-27) cited in the application whole document	7,17,30, 34
A	US 5 676 143 A (SIMONSEN JAN HENNING ET AL) 14 October 1997 (1997-10-14) cited in the application	
X	US 5 524 617 A (MANNHEIMER PAUL D) 11 June 1996 (1996-06-11) column 2, line 16 -column 3, line 31; figure 3 column 7, line 43-51; figure 18	1,12,24, 36
A	WO 97 27800 A (DIASENSE INC ;RABER PETER E (US); CUPP JAMES (US); FOWLER RAYMOND) 7 August 1997 (1997-08-07)	
A	WILSON B C ET AL: "OPTICAL REFLECTANCE AND TRANSMITTANCE OF TISSUES: PRINCIPLES AND APPLICATIONS" IEEE JOURNAL OF QUANTUM ELECTRONICS,US,IEEE INC. NEW YORK, vol. 26, no. 12, 1 December 1990 (1990-12-01), pages 2186-2199, XP000453579 ISSN: 0018-9197	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/US 99/26687

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0843986 A	27-05-1998	JP 11070101 A	16-03-1999
		CN 1184936 A	17-06-1999
		US 6016435 A	18-01-2000
US 5490506 A	13-02-1996	NONE	
EP 0627619 A	07-12-1994	JP 7049307 A	21-02-1995
		US 5529065 A	25-06-1995
US 5632273 A	27-05-1997	JP 7255709 A	09-10-1995
US 5676143 A	14-10-1997	DE 4314835 A	10-11-1994
		DK 136392 A	10-05-1994
		DK 44693 A	10-05-1994
		DK 45793 A	10-05-1994
		AT 136443 T	15-04-1996
		AU 674555 B	02-01-1997
		AU 5416894 A	08-06-1994
		CA 2147639 A	26-05-1994
		WO 9410901 A	26-05-1994
		DE 59302208 D	15-05-1996
		DE 59309645 D	15-07-1999
		DK 659055 T	29-07-1996
		EP 0659055 A	28-06-1995
		EP 0707826 A	24-04-1996
		ES 2086969 T	01-07-1996
		ES 2133643 T	16-09-1999
		FI 951673 A	07-04-1995
		GR 3020063 T	31-08-1996
		HK 201896 A	15-11-1996
		IL 107396 A	18-02-1997
		JP 8502912 T	02-04-1996
		KR 170040 B	20-03-1999
		US 5551422 A	03-09-1994
		NO 951792 A	08-05-1995
		SG 50613 A	20-07-1998
		ZA 9307896 A	25-04-1995
US 5524617 A	11-06-1996	CA 2215163 A	19-09-1996
		EP 0812148 A	17-12-1997
		JP 11501848 T	16-02-1999
		WO 9628085 A	19-09-1996
		US 5746206 A	05-05-1998
WO 9727800 A	07-08-1997	AU 1846897 A	22-08-1997
		EP 0889703 A	13-01-1999

フロントページの続き

- (72)発明者 ウー, シヤオマオ
アメリカ合衆国、イリノイ・60031、ガー
ニー、ウエスト・ガーニー・グレン・
17188
- (72)発明者 ガンヘル, ヨハネス・エス
オランダ国、エヌ・エル-7546・ペー・カ
ー・エンスヘデ、ドイフエルシヨフフー
ク・37
- (72)発明者 ボルト, レーネ・アー
オランダ国、エヌ・エル-7522・デー・ペ
ー・エンスヘデ、ウエステルストラート・
62
- (72)発明者 イエー, シュウー・ジエン
アメリカ合衆国、イリノイ・60030、グレ
イズレイク、ストラットフォード・コー
ト・920
- (72)発明者 ハンナ, チャールズ・エフ
アメリカ合衆国、イリノイ・60048、リバ
ティビル、ウエスト・リンカーン・アベニ
ュー・410
- (72)発明者 デ・ミユール, フリッツ・フランス・マリ
ア
オランダ国、エヌ・エル-7609・セー・イ
エー・アルメロ、デデル・98

Fターム(参考) 2G059 AA01 AA06 BB12 CC16 EE01
EE02 EE11 EE12 GG01 GG02
HH01 HH02 HH06 JJ17 JJ22
JJ24 KK01 KK04 MM01 MM03
4C038 KK01 KK10 KL05 KL07 KX02